Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Harran University School of Medicine

e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt Vol. 17 Sayı Issue 1 2020

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR
Editor-in- Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER
Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. M.Ali EREN

Doç.Dr. M.Emre ERKUŞ

Doç. Dr. Feridun AKKAFA

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac
Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year

tipdergisi@harran.edu.tr

http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG

Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına

DEKAN / DEAN

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

ISSN **1304-9623**

e- ISSN **1309-4025**

http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd

BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Doç. Dr. Feridun AKKAFA

Doç.Dr. M.Emre ERKUŞ

Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADİLOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKÖY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Fadile Yıldız ZEYREK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit OĞUZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin
Prof.Dr. Hasan KARSEN - Şanlıurfa
Prof.Dr. İbrahim Can KÜRKÇÜOĞLU - Şanlıurfa
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa

Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Özcan EREL – Ankara
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANİDAĞLI - Gaziantep
Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır
Doç.Dr. Abdürrahim DUSAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin
Doç.Dr. Cemil ERTÜRK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Elif OĞUZ - İstanbul
Doç.Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa

Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Kabil SHERMATOV - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Doç.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Halil AY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ataman GÖNEL - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Ayşe İmge USLU – Gaziantep
Dr.Öğr.Üyesi Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATIŞ - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Zafer Hasan Ali SAK- Şanlıurfa

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Şanlıurfa

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

Harran Tıp Dergisi yılda üç sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) "çift hakemli" dergidir.

Harran Medical Journal is a quarterly (April, August, December) peer-reviewed journal

"Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin içeriği güncel olarak aşağıdaki kuruluşlar tarafından taranmaktadır;

The Content of the Journal of Harran University Medical Faculty" is currently indexed by;

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar.
Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

Yayına gönderilen yazılar Microsoft Word programında yazılmalıdır. Yazı, şekil ve grafiklerin tamamı elektronik ortamda gönderilmelidir. Kapak sayfası hariç yazının hiçbir yerinde çalışmanın yapıldığı kurum ve yazarların ismi geçmemelidir.

Tüm yazılar

1. Kapak Sayfası,
2. Türkçe Özet,
3. İngilizce Özet,
4. Makale Kısmı,
5. Açıklamalar,
6. Kaynaklar,
7. Tablolar,
8. Şekiller ve resimler,
9. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir.

Yazarların Open Researcher and Contributor ID (ORCID ID) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.
Araştırma inceleme yazılarının makale kısmı (özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç) toplam 4000 kelimeyi, özet kısmı 400 kelimeyi, referanslar 40'ı, tablo ve şekil sayısı 10'u geçmemelidir. Limitler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Olgu bildirileri şu bölümlerden oluşmalıdır: Başlık, İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, giriş, olgunun/olguların sunumu, tartışma ve kaynaklar. Olgu sunumları toplam 8 sayfayı geçmemelidir. Teknik ve tıp alanındaki gelişmelere ait yazılar ve orijinal konulara ait görüntü sunumları 2 sayfayı geçmemelidir.

Tip	Kelime limiti	Özet kelime limiti	**Tablo ve şekil sayısı limiti**	Referans limiti
Orijinal makale	4000*	400	10	40
Vaka sunumu	2000*	200	2	10
Editöre mektup	500		2	5
Görüntü sunumları	300		2	3
Derleme**	-	-	-	-

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç
**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli ve gereksiz tekrarlardan kaçınılmalıdır. Yazı; iki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmalıdır. Sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmalıdır.
Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

1 – KAPAK SAYFASI

Yazının başlığı araştırma yazılarında 100 karakteri (harf), olgu sunumlarında 80 karakteri geçmemelidir. Başlık hem İngilizce hem de Türkçe olarak yazılmalıdır. Yazıda çalışmaya katkısı olan yazarların ad ve soyadları açık olarak yazılmalı, yazar sayısı, multidisipliner çalışmalar dışında, araştırma ve inceleme yazılarında ve derlemelerde 8'i olgu sunumlarında 6'yı editöre mektuplarda, görüntü sunumlarında 2'yi geçmemelidir. Yazıların altına çalışmanın yapıldığı kurumun açık adresi yazılmalıdır.

Çalışma daha önce herhangi bir kongrede sunulmuş ise kongre adı, zamanı (gün-ay-yıl ve kongre yeri olarak) belirtilmelidir.

Başlık sayfasının en altına iletişim kurulacak yazarın adı, soyadı, açık adresi, posta kodu, telefon ve faks numaraları ile e-posta adresi yazılmalıdır.

2- **TAM METİN**

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir.

a) Özetler

Yazının Başlığı; kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır. Türkçe (Öz.) ve İngilizce (Abstract) özetlerin başında Türkçe ve İngilizce başlık bulunmalıdır. Araştırma inceleme yazılarında 400, olgu sunumlarında 200 kelimeyi geçmemelidir.

Özetler, Türkçe araştırma yazılarında Amaç, Materyal ve metod, Bulgular, Sonuç; İngilizce araştırma yazılarında Background, Materials and Methods, Results, Conclusions bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

Anahtar Kelimeler; Türkçe Öz ve İngilizce Abstract bölümünün sonunda, Anahtar Kelimeler ve Keywords başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)'e uygun olarak yazılmış en az üç en fazla beş anahtar kelime olmalıdır. Anahtar kelimelerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Tüm Ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min/, mmHg, vb. Ölçümler ve istatiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; iv, im, po ve sc şeklinde yazılabilir.

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

Yazı; Giriş, Materyal ve metod, Bulgular ve Tartışma bölümlerinden oluşur.

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

Materyal ve metod: Çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Tüm yazımlar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, eğer kısaltma kullanılacaksa ilk geçtiği yerde ( ) içerisinde açıklanmalıdır. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler yazı içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır.

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan ( ) içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına ",", ikiden daha fazla ardışık kaynak

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

numarası veriliyor ise rakamları arasına "-" konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda "et all." , Türkçe kaynaklarda "ve ark." yazılır. Dergi isimleri Index Medicus'a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir.
Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Türkiye'de yayımlanan dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.
Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işıkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3),160-170.
Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Ek sayı (Supplement);

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. Eur J Anaesthesiol 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale;

Das RR, Singh M, Naik SS. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Jul 19;7:CD011597. doi: 10.1002/14651858.CD011597.pub2. [Epub ahead of print] Review.

Kitaplar;

1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986:189-243.
2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London: WB Sounders, 1998:319-29.

Kitaptan Bölüm:

1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahp aşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-1650.
2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999:21-50.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi;

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from:www.cancer-pain.org

Tez;

Gezer R: Rugae Palatina'ların Morfolojik Özellikleri ve Bireysel Farklılıklar. Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa: Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2016.

d) Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir

e) Tablolar

Tablolar ayrı sayfaya iki satır aralıklı yazılmalı, her tablonun üzerinde numara ve açıklayıcı ismi olmalıdır. Tabloda kısaltmalar varsa tablonun altında alfabetik sıraya göre açılımları yazılmalıdır. Örnekler: PS: pulmoner stenoz, VSD: ventriküler septal defekt. Tablolar yazı içindeki bilgilerin tekrarı olmamalıdır. Tablo içerisindeki çizgiler enlemesine ve boylamasına olmamalı, yalnız üst ve altında düz çizgiler olmalıdır. Tablo numaralandırması (Tablo 1., Tablo 2., ...)

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf "şekil" olarak adlandırılır. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalıdır. Numaralandırması (Şekil 1., Şekil 2., …) şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Resimler makale içine ayrı bir sayfada yüklenmelidir. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır.
Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

Yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması bir zorunluluktur. Yazarlar, insan ile ilgili tüm klinik araştırmalarda etik ilkeleri kabul ettiklerini, araştırmayı bu ilkelere uygun olarak yaptıklarını belirtmelidirler. Bununlar ilgili olarak Gereç ve Yöntem bölümünde: klinik araştırmanın yapıldığı kurumdaki etik kuruldan prospektif ve retrospektif her çalışma için onay aldıklarını ve çalışmaya katılmış kişilerden veya bu kişilerin vasilerinden bilgilendirilmiş onam aldıklarını; hayvanlar ile ilgili deneysel çalışmalarda ise hayvan haklarını koruduklarını, ilgili deney hayvanları etik kurulundan onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. İnsan veya deney hayvanı üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçları ile ilgili olarak, dergiye yapılan başvuru esnasında, etik kurul onay belgesinin sunulması zorunludur. Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

Etik kurul izni gerektiren çalışmalarda Etik Kurul Onay Belgesinin makale gönderim sürecinde sisteme yüklenmeli ve izinle ilgili bilgiler (kurul adı, tarih ve sayı no) materyal ve metod bölümünde ve ayrıca makalenin tartışma kısmından sonra açıklamalar bölümünde belirtilmelidir. Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar aşağıdaki gibidir.

· Anket, mülakat, odak grup çalışması, gözlem, deney, görüşme teknikleri kullanılarak katılımcılardan veri toplanmasını gerektiren nitel ya da nicel yaklaşımlarla yürütülen her türlü araştırmalar
· İnsan ve hayvanların (materyal/veriler dahil) deneysel ya da diğer bilimsel amaçlarla kullanılması,
· İnsanlar üzerinde yapılan klinik araştırmalar,
· Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar,
· Kişisel verilerin korunması kanunu gereğince retrospektif çalışmalar, (Arşiv taraması yapılan çalışmalarda istenildiğinde çalışmanın yapıldığı kurumdan alınan izin belgesi de ayrıca sisteme yüklenmelidir.)

Olgu Sunumu - Serisinde hastanın açık kimliği paylaşılmamalı ve hastadan yayına izin verildiğine dair "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi

HAKEM RAPORU SONRASINDA **DEĞERLENDİRME**

Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddeler halinde bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar göndermelidirler.

SON KONTROL

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede 400, olgu sunumunda 200 kelimeyi aşmamış,
3. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
4. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
5. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.
6. İki satır aralıklı olarak, Times New Roman 12 punto ile yazılmış, sayfalar sağ alt köşesinde numaralandırılmış olmalı.

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Instructions to Authors

The journal is a scientific publication of Harran University Faculty of Medicine. Please entirely read the instructions discussed below before submitting your manuscript to the journal. The Journal of Harran University Medical Faculty publishes original articles on clinical or experimental work, case histories reporting unusual syndromes or diseases, technical and educative reviews, recent advancement of knowledge of the medical sciences with original images, questionnaires of defining disease, and letters to the editor.

Final recommendation for publication is made by the editorial board and at least two independent reviewers. The copyrights of articles accepted for publication is belonged to journal. This is determined by the assignment of copyright statement, signed by all authors. The journal is published three times in a year. The language of the journal is Turkish and/or English. Manuscripts submitted to the journal should not be published before or not under consideration elsewhere (in the case of previous oral or poster presentation of the paper at scientific meetings author should inform the journal). The full responsibility of the articles (ethic, scientific, legal, etc.) published in the journal belong to the authors. If the article is rejected, the manuscript and any related supplements (photographs, tables, figures, diskette etc.) will not be returned. If the paper is not prepared in conformity with the writing instructions, decision for its evaluation will be made by the members of the editorial board.

WRITING INSTRUCTIONS

Submitted manuscripts should be prepared using Microsoft Word program. All manuscripts, figures and pictures must be submitted electronically. Authors should ensure that (apart from the title page) the manuscript should contain no clues about the identity of authors and institution where the study was performed.

All papers should be arranged on the basis of following sequence:

1. Title page,
2. Turkish abstract,
3. English abstract,
4. Text of the article,
5. References,
6. Table(s),
7. Figure(s) and illustration's)
8. Figure legend(s)

In the original articles number of words should not exceed 4000 (except abstract, references, tables, figures and legends) for the text of article and 400 for the abstract. Upper limit for reference number is 40, and this limit is 10 for tables and figures. Limits are summarized in the table below. Case reports should be composed of Turkish title, English title, Turkish and English abstracts, introduction, case report, discussion and references. The number of typewritten pages should not exceed 8 in case reports. Advancements in technical and medical topics and questionnaires of original issues should not exceed 2 typewritten pages

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the article should not exceed 100 characters in original articles and 80

Type	Word limit	Abstract Word limit	Tables and figures limit	Reference limit
Original article	4000*	400	10	40
Case report	2000*	200	2	10
Letter to editor	500		2	5
Image presentations	300		2	3
Review**	-	-	-	-

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e- mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

Abstracts should be given in separate sheets. English title should be used for English abstracts. No title is required for Turkish abstracts. The abstracts should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports. The abstracts should be composed of "Amaç, Gereç-yöntem, Bulgular, Sonuç" in Turkish original articles, and of "Background, Methods, Results, Conclusion" in English original articles. There is no requirement to these sections in case reports. Turkish and English key words should be listed at the bottom of the abstract page in original articles and should not be more than 5 words. In selecting key words, authors should strictly refer to the Medical Subject Headings (MeSH) list of the Index Medicus. Turkish key words should be selected f r o m T u r k i s h S c i e n c e Te r m ("http://www.bilimterimleri.com/) The abbreviations should not be used in the abstract.

Text

Text is composed of Introduction, Materials and methods, Results and Discussion.

Introduction: The matter and purpose of the study is clearly defined.

Materials and methods: This should include the date and design of the study, the setting, type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the statistical analysis. Instructions to Authors Type Word limit Abstract word limit Tables and figures limit Reference limit Original article 4000* 400 10 40 Case report 2000* 200 2 10 Letter to editor 500 2 5 Image presentations 300 2 3 Review** - - - - V

Results: Collected data and results of statistical analysis should be outlined in this section.

Discussion: The discussion section should include interpretation of study findings and results should be considered in the context of results in other trials reported in the literature.

All written content should be prepared in conformity with grammar and punctuation rules. Avoid abbreviations whenever possible; in case of necessary, it should be given in parentheses when they are first used. References, figures, tables and illustrations should be consecutively numbered in the order in which they have been cited in the text. All measurement units in the text should be used in accordance with international standards for units of measurement.

References

References should be given in a separate sheet with double spaced. References should be consecutively numbered in the order in which they are first mentioned in the text using Arabic numerals (in parentheses). Reference number should be placed at the end of sentence before the period. If there are multiple references number use "," between them and "-" should be inserted between digits when three or more consecutive references are used [e.g. (1,2), (1-3)]. Journal references should include the following information: year, volume, first and last pages of article. Book references should include only year and first and last pages of the article. Authors in the references should be cited with last names and first initials. Journal's title should be abbreviated in conformity with the Index Medicus system. References should be cited as per the examples below.

Journal references:

1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.

2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references: 1) Krogman WM, İşcan MY. The Human Skeleton in Forensic Medicine. Second ed. Springfield Illinois: Charles Thomas Publisher, 1986: 189-243.

2) Beard SD. Gaines PA, eds. Vascular and Endovascular Surgery. London : WB Sounders, 1998: 319- 29.

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Chapter in book references: 1) Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999: 1635- 1650.

2) Freidman WF. The intrinsic properties of the developing heart. In: Sonneblick E, Leschi M, Friedman WF, eds. Neonatal Heart Disease. New York: Grunestratton, 1999: 21-50.

Tables

Tables should be printed on a separate sheet with double spaced. Each table should contain a table number in the order in which they are first mentioned in the text and title that summarizes the whole table. All abbreviations used in the table should be alphabetically arranged and defined under the table (e.g., PS; pulmonary stenosis, VSD: ventricular septal defect). Tables should not duplicate information given in the text. Apart from upper and lower margins, vertical and horizontal rules should not be used in the tables.

Figures and Illustrations

Figures and illustrations should be named and numbered. Figures should be provided with a minimum of 300 dots per inch (dpi) in JPEG format and should be clear. Figures must be submitted online during manuscript submission. Figures embedded into article will not be accepted. If authors accept to charge extra cost, colored publication of the illustrations is possible; otherwise all illustrations will be published as black and white. All abbreviations used in the figures and illustrations should be alphabetically arranged and defined under the footnote. Technique and ratio of magnification for photomicrographs should be indicated.

The editorial board has the right to make any revisions on the manuscript unless such changes interfere with the scientific data presented.

ETHICAL CONSIDERATIONS

Manuscripts submitted for publication must contain a statement indicated that all prospective human studies have been approved by the ethics Committee, have therefore been performed in accordance with the ethical standards of 2008 Declaration of Helsinki. It should also be clearly stated that all persons gave informed consent prior to their inclusion in the study. Studies involving animals must have the animal ethics committee approval and be conducted in accordance with the care and use of laboratory animals standards.

REVISION AFTER REFEREE REPORT

Authors should point by point reply the items on which revision is demanded via referee report to the reserved box in the online system (http://tip.harran.edu.tr/tipdergisi). Additionally they should do necessary changes in article and highlight them and submit online again.

FINAL CHECKING

1. All pages have been numbered beginning form first page of the text.
2. Assignment of copyright form has been properly filled and signed.
3. The abstract should not exceed 400 words in original articles and 200 words in case reports.
4. The title has been separately written in Turkish and in English.
5. References is in conformity with the instructions.
6. All abbreviations used in tables, figures and illustrations have been defined.

The most up-to-date version of the guide in question is available at www.icmje.org.

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

Bu form bütün yazarlar tarafından imzalanarak "Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi" 'ne (Journal of Harran University Medical Faculty) (http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd) makale gönderimi esnasında online olarak gönderilmelidir.

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği taktirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,

2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reprodüksiyonlarını kapsamaktadır.

3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.

4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

Yazarın Adı Soyadı	İmza	Tarih
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

This statement should be signed and submitted online with the signs of all authors to the “Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi” (Journal of Harran University Medical Faculty) http://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd during manuscript submission.

Article Title

Manuscript Number:

With this form all author(s) certify and accept that:

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the “Journal of Harran University Medical Faculty” effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.

2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.

3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.

4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Harran Üniversitesi **Tıp Fakültesi Dergisi**
Journal of Harran University Medical Faculty
Cilt 17, Sayı 1, 2020
Vol Issue

İçindekiler / Index

Araştırma Makalesi / Research Article

1. Nonpalpabl Testislerde Tanısal Laparoskopi; Tek Merkez Klinik Sonuçlarımız
Diagnostic Laparoscopy in Nonpalpable Testes; Single Center Clinical Results
Sayfa/Page; 1-5
Mehmet DEMİR, İsmail YAĞMUR, Bülent KATI, Eyyup Sabri PELİT, Abdurrahim DUSAK, Halil ÇİFTÇİ

2. Tetrazolium Bazlı Sitotoksisite Testleri Her Zaman Doğru Sonuçları Yansıtmayabilir
Tetrazolium-Based Cytotoxicity Tests May Not Always Reflect Accurate Results
Sayfa/Page; 6-12
Abdullah TAŞKIN, Hasan ULUSAL, Seyhan TAŞKIN, Mehmet TARAKÇIOĞLU

3. Ameliyathanede Deri Hazırlığı Uygulamalarının İncelenmesi
Investigation of Skin Preparation Practices in Operating Room
Sayfa/Page; 13-18
Aliye OKGÜN ALCAN, Kevser KARACABAY, Ayşegül SAVCI

4. Vitamin B12 Replasman Tedavisi; Oral? İntramüsküler?
Vitamin B12 Replacement Treatment; Oral? Intramuscular?
Sayfa/Page; 19-23
Maruf BORAN, Ömer Faruk Boran, Nisbet YILMAZ, Başol Canbakan

5. Toplumumuzda Sünnet Cerrahi Bir Operasyon Olarak Kabul Ediliyor mu?
Does Circumcision Accepted as a Surgical Operation in Our Society?
Sayfa/Page; 24-27
Tülin ÖZTAŞ, Muhammet ASENA

6. Şanlıurfa'da Gebe Kadınların İlaç Kullanım Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler
Drug Use Habits and the Effective Factors of Pregnant Women in Sanliurfa
Sayfa/Page; 28-32
Pınar Çağlar ALPTEKİN, Fatma KORUK

7. Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi Operasyonunun Önemi ve Takip Döneminde Karşılaşılan Komplikasyonlar: Tek Merkez Deneyimi
Importance of Radical Cystectomy Operation in Bladder Cancer and Complications Encountered During Follow-up: Single Center Experience
Sayfa/Page; 33-36
Ergün ALMA, Adem ALTUNKOL, Hakan ERÇİL, Güçlü GÜRLEN, Nevzat Can ŞENER, Zafer Gökhan GÜRBÜZ

8. Demanslı Parkinson Hastalarının Bakım Verenlerinde Cinsiyete Göre Yalnızlık, Ağrı ve Anksiyete Düzeylerinin Psikometrik Değerlendirilmesi
Psychometric Properties of Loneliness, Pain and Anxiety Levels According to Gender Among Caregivers of the Parkinson's Disease Dementia
Sayfa/Page; 37-41
Duygu KURT GÖK, Murat GÜLTEKİN, Ayten EKİNCİ

9. Preeklamptik ve Eklamptik Hastalarda Yoğun Bakımda Kalma Süresine Etki Eden Faktörler
Factors Affecting Duration of Intensive Care in Preeclamptic And Eclamptic Patients
Sayfa/Page; 42-44
Engin ÖZTÜRK, Neşe Gül HİLALİ

10. Submandibular Bez Cerrahi Sonuçlarımız
Submandibular Gland Surgery: Our Experience
Sayfa/Page; 45-49
Aytuğ BUYRUK, Ferhat BOZKUŞ

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

11. OSAS'lı Hastalarda Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Prevelansının Değerlendirilmesi
Evaluation of Prevalence of Temporomandibular Joint Disorders in Patients with OSAS
Sayfa/Page; 50-55
Saim YANIK, Mehmet Emrah POLAT, Zafer Hasan Ali SAK

12. Meibomius Bezi Disfonksiyonu ve Dislipidemi
Meibomian Gland Dysfunction and Dyslipidemia
Sayfa/Page; 56-60
Furkan ŞEN, Prof. Dr. Nazmi ZENGİN

13. "Önce Zarar Verme" Epidermolizis Bülloza Hastalarında Anestezi Yönetimi ve Hasta Özellikleri; Retrospektif Analiz
"Primum Non Nocere" Anesthesia Management and Patient Characteristics of Epidermolysis Bullosa Patients; Retrospective Analysis
Sayfa/Page; 61-64
Enes ÇELİK, Mustafa BIÇAK, Feyzi ÇELİK, Abdulmenap GUZEL, Zeynep BAYSAL

14. Tubal Ektopik Gebelik Tanısında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Tubal Ectopic Pregnancy
Sayfa/Page; 65-69
Gökçe TURAN, Berna ASLAN ÇETİN, Gözde DEMİREZEN, Nurullah PEKER

15. İmmünsüpresif Tedavi Alacak Hastalarda Hepatit Serolojisi
Hepatitis Serology in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment
Sayfa/Page; 70-73
Mehmet ÇABALAK, Tayibe BAL, Sabahattin OCAK

16. Laparoskopik Safra Kesesi Ameliyatlarında Transversus Abdominis Plan Bloğu, İntravenöz Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç ve Lokal Anestezik İnfiltrasyonunun Karşılaştırılması
Comparison of Transversus Abdominis Plane Block, Intravenous Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug and Local Anesthetics Infiltration in Laparoscopic Gall Bladder Surgery
Sayfa/Page; 74-81
Mustafa BIÇAK, Fikret SALIK, Hakan AKELMA

17. ST Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü Geçiren Erkek Hastalarda Serbest Testosteron Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığının Ciddiyeti Arasındaki İlişki
The Relationship Between Free Testosterone Level and The Severity of Coronary Artery Disease in Male Patients with Non-ST Elevated Myocardial Infarction
Sayfa/Page; 82-86
Diyar KÖPRÜLÜ, Mustafa Beğenç TAŞCANOV

18. Can Lumbar Pedicle Thickness Be a Morphological Parameter in Predicting Lumbar Spinal Canal Stenosis?
Lomber Pedikül Kalınlığı Lomber Spinal Kanal Darlığını Öngörmede Morfolojik Bir Parametre Olabilir mi?
Sayfa/Page; 87-90
Ayşe Serap AKGÜN

19. Sırt veya Bel Ağrısı Olan ve Olmayan Tıbbi Sekreterlerin Omurga Sagittal Eğrilikleri, Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi Düzeylerinin Karşılaştırılması
Comparison of Spinal Sagittal Curvatures, Functional Status and Quality of Life of Medical Secretaries with or without Upper or Low Back Pain
Sayfa/Page; 91-97
Özge BARUT, Fatmanur Aybala KOÇAK, Emine Eda KURT, Senem ŞAŞ, Figen TUNCAY, Hatice Rana ERDEM

20. Spontan Solunumu Olan Gönüllülerde Cerrahi Hasta Pozisyonlarının Plet Değişkenlik İndeksi , Perfüzyon İndeksi ve Noninvaziv Sürekli Kardiyak Output Ölçüm Yöntemi Üzerine Olan Etkisi
The Effect of Surgical Patient Positions on Plet Variability Index, Perfusion Index and Noninvasive Continuous Cardiac Output Measurement Method in Voluntary Breathing Volunteers
Sayfa/Page; 98-103
Mahmut Alp KARAHAN, Ahmet ATLAS, Veli PEHLİVAN, Erdoğan DURAN, Başak PEHLİVAN, Melike ABAN, Orhan BİNİCİ, Nuray ALTAY

21. Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi /
The Evaluation of Pretreatment and Posttreatment Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Patients with Hyperthyroidism
Sayfa/Page; 104-107
Çiğdem CİNDOĞLU, Arş. Gör. Mehmet GÜLER, Prof. Dr. Mehmet Ali EREN, Prof. Dr. Tevfik SABUNCU

22. Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde PTGS2, CALR, MAGE-A3 Genlerinin Transkripsiyon Düzeyinde İfade Analizi
Expression Analysis in the Transcription Level of PTGS2, CALR, MAGE-A3 Genes in Non-Small Cell Lung Cancer
Sayfa/Page; 108-112
Büşra KÖSE, Süreyya BOZKURT

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

23. Yüksek Riskli Yaşlı Hastalarda Lokal Anestezi Altında Progrip ™ Yama ile Kasık Fıtığı Onarımı
Inguinal Hernia Repair with Progrip™ Mesh Under Local Anesthesia in High-Risk Elderly Patients
Sayfa/Page; 113-117
Mehmet BAYRAK, Uzman Ahmet BÜLBÜL, Yasemin ALTINTAŞ, Ömer ALABAZ

24. Penetran Yaralanmalarda Organ Hasarı
Organ Damage In Penetrating Injuries
Sayfa/Page; 118-121
Levent ŞAHİN , Turgut DOLANBAY , Murat Aras

25. Gebelikte Trombositopeni Sebebi ile İstenen Hematoloji Konsültasyonlarına Genel Bakış: Tek Merkez Deneyimi
An Overview of Hematology Consultations Due to Thrombocytopenia During Pregnancy: A Single Center Experience
Sayfa/Page; 122-126
Nefise Nazlı YENİGÜL, Ahmet Kürşat GÜNEŞ, Dilek BULDUM

26. Serum Katalaz, Miyeloperoksidaz ve Paraoksonaz 1 Üzerine Bazı Bitki Ekstraktlarının In Vitro Etkisi
In Vitro Effect of Some Plant Extracts on Serum Catalase, Myeloperoxidase and Paraoxonase 1
Sayfa/Page; 127-132
Adnan KİRMİT, Mesut IŞIK

27. Ozon Vs Melatonin: Alkolik Karaciğer Hastalığında Terapötik Etkileri
Ozone Vs Melatonin: The Therapeutic Effects In Alcoholic Liver Disease
Sayfa/Page; 133-139
Hüseyin Avni EROĞLU, Mustafa MAKAV, Gülname FINDIK GÜVENDİ, Başak BÜYÜK, Yasemen ADALI

Derleme / Review

1. 900 Megahertz Dalga Frekansına Sahip Elektromanyetik Alanın Biyolojik Sistemler Üzerindeki Olası Etkilerine Bilimsel Yaklaşım: Derleme
'The Scientific Approach to the Possible Effects of Electromagnetic Fields With 900-Megahertz Frequency Waves on Biological Systems: Review
Sayfa/Page: 140-148
Sibel TÜREDİ, Hatice HANCI, Ersan ODACİ

Olgu sunumu / Case Report

1. Üç Boyutlu Elektroanatomik Haritalama Sistemi İle Sağ Atriyal Apendiks Taşikardisinin Ablasyonu: Nadir Bir Vaka
Ablation of Right Atrial Appendage Tachycardia Using 3D Electroanatomic Mapping System: A Rare Case Report
Sayfa/Page: 149-152
Gökhan AKSAN, Osman Can YONTAR, Ahmet YANIK

2. Hipoksik beyin hasarlı hastanın palyatif bakımda takibi ve semptomlarındaki iyileşme : Olgu sunumu
Follow-up of Hypoxic Brain Damaged Patient in Palliative Care and Improvement in Symptoms: A Case Report
Sayfa/Page: 153-156

3. Ses Kısıklığının Gözardı Edilen Nedeni: Larinks Tüberkülozu
The Ignored Reason of Hoarseness: Larynx Tuberculosis
Sayfa/Page: 157-160
İclal HOCANLI

Telif Hakkı © 2020 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.

Araştırma Makalesi / Research Article

Nonpalpabl Testislerde Tanısal Laparoskopi; Tek Merkez Klinik Sonuçlarımız

Diagnostic Laparoscopy in Nonpalpable Testes; Single Center Clinical Results

Mehmet DEMİR [1], İsmail YAĞMUR [1], Bülent KATI [1], Eyyup Sabri PELİT [1], Abrurrahim DUSAK [2], Halil ÇİFTÇİ [1]

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Şanlıurfa, Türkiye
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Nonpalpabl testis tanı ve tedavisinde laparoskopi altın standart yöntemdir. Bu çalışmamızda nonpalpabl testis olgularında laparoskopinin tanı ve tedavideki yerini, etkinliğini ve sonuçlarını tartışmayı amaçladık.
Materyal ve Metod: Nonpalpabl testis tanısı ile laparoskopi planlanan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, özgeçmişi, fizik muayene bulguları, laboratuar bulguları, ultrasonografi ve manyetik rezorans görüntüleme bulguları incelendi. Tüm hastalara genel anestezi altında tekrar muayene yapıldı. Nonpalpabl testis tanısı teyit edilen hastalara tanısal laparoskopi uygulandı. Laparoskopi bulguları, cerrahi prosedür ve komplikasyonlar değerlendirildi.
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın yaş ortalaması 15,3±2,1 yıl idi. Hastaların 28'inde sağ, 22'sinde sol, 6'sında ise her iki testis palpe edilemedi. Sekiz hastada genel anestezi sonrası yapılan muayenede testislerin palpe edilmesi üzerine laparoskopi uygulanmadan orşiopeksi yapıldı. Testisleri palpe edilemeyen 48 hastaya ise tanısal laparoskopi uygulandı. 24 hastada spermatik kordun inguinal kanala girdiği, 15 hastada testislerin intra-abdominal yerleşimli olduğu, 7 hastada kör sonlanan spermatik kord ve 2 hastada ise testis bulunmamakla birlikte müllerien yapılar görüldü. İntra-abdominal testis bulunan hastalardan 9'una laparoskopik orşiopeksi, 6'sına ise laparoskopik orşiektomi uygulandı. Spermatik kordun inguinal kanala girdiği görülen 24 hastaya inguinal eksplorasyon yapıldı. Komplikasyon oranı %4,2 olarak bulundu.
Sonuç: Nonpalpabl testis olgularında hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılabilen laparoskopi, düşük komplikasyon oranları ile standart olarak önerilen ve yaygın kabul gören bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Nonpalpabl testis, İnmemiş testis, Tanısal laparoskopi

Abstract

Background: Laparoscopy is the gold standard method for the diagnosis and treatment of nonpalpable testes. In this study we reviewed the place of diagnostic laparoscopy and evaluated the results and effectiveness of laparoscopy in the diagnosis and management of nonpalpable testis.
Materials and Methods: Fifty-six patients who were scheduled for laparoscopy with a diagnosis of nonpalpable testis were included in the present study. Patients' age, history, physical examination findings, laboratory findings, ultrasonographic and magnetic resonance imaging findings were examined. All patients were re-examined under general anesthesia. Diagnostic laparoscopy was performed in the patients in whom the diagnosis of nonpalpable testis was confirmed. Laparoscopic findings, surgical procedure and complications were evaluated.
Results: The mean age of 56 patients included in the current study was 15,3±2,1 year. The right testicle could not be palpated in 28 patients, the left testicle could not be palpated in 22 patients, and both testicles could not be palpated in 6 of the patients. Orchiopexy was performed without laparoscopy in 8 of the patients upon palpation of the testicles during the examination performed under general anesthesia. Diagnostic laparoscopy was performed in 48 patients whose testicles could not be palpated. It was seen that the spermatic cord entered the inguinal canal in 24 patients, the testicles were located intra-abdominally in 15 patients, 7 patients had a blind-ending spermatic cord, and there were no testicles but Müllerian structures in 2 patients. Laparoscopic orchiopexy was performed in 9 of the patients with intra-abdominal testicles, and laparoscopic orchiectomy was performed in 6 of these patients. Inguinal exploration was performed in 24 patients, whose spermatic cord appeared to enter the inguinal canal. The rate of complications was found to be 4.2%.
Conclusions: Laparoscopy, which can be used for both diagnostic and therapeutic purposes in cases of nonpalpable testis, is the recommended standard method that is widely accepted with low complication rates.

Key words: Nonpalpable Testes, Undescended testes, Diagnostic laparoscopy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet DEMİR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü Şanlıurfa

Tlf: 04143184866
e- mail: drdemir02@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 12.11.2019

Kabul tarihi / Accepted: 25.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.645863

Giriş

İnmemiş testis zamanında tedavi edilmezse spermogenetik fonksiyon sekeli bırakan yaygın bir genitoüriner bozukluktur. Tüm çocukların yaklaşık %3'ünde görülür (1). Bunların çoğunluğu muayenede palpe edilebilirken, %20-%30'u Nonpalpabl Testis (NPT) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (2). NPT'lerin %20-25'i batın içinde, yaklaşık %60'ı inguinal kanalda bulunur. Bunların bazıları intraüterin dönemde atrofiye gitmektedir (3). NPT tanısında fizik muayene en önemli basamak olup, Ultrasonoğrafi (US) ve Magnetik Rezorans Görüntülenemin (MRI) tanısal duyarlılığı düşük kabul edilmektedir (4). NPT'de görüntülemenin rolü tartışmalıdır. Radyolojik görüntüleme NPT'li olgularda testisin lokalize edilmesi ve cerrahi planlama için tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bazı cerrahlar radyolojik görüntüleme yöntemlerini kullanmadan laparoskopik taramayı önermektedir. Bu yaklaşımın arkasında, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin, rutinde cerrahi yakalaşımı değiştirmediği görüşü bulunmaktadır (5,6). NPT'li olgularda, anorşi tanısının radyoloji görüntüleme yöntemleri ile konması oldukça düşük olup tanı için laparoskopi gereklilik göstermektedir. Intra-abdominal testisin radyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanması tanıyı değiştirmektedir ancak bu durum oldukça düşük görülmekte olup %2'lerde bir oran bildirilmiştir (7). Poliklinik şartlarında palpe edilemeyen testislerin %18-34 ü anestezi altında yapılan muayenede palpe edilebilmektedir (8.9). Obez hastalarda testis muayenesi normalden daha zor olduğundan bu hastalarda anestezi altında muayene daha fazla önem arz etmektedir(10). NPT'de tanısal laporoskopiyi ilk olarak 1976 yılında Cortesi ve arkadaşları kullanmış olup (11), laparoskopik orşiopeksi ise ilk kez 1992 yılında Jordon ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Yaklaşık 30 yıl önce uygulanan bu yöntem günümüzde NPT tanı ve tedavisinde altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (12,13). NPT testis tespit edilen hastalarda amaç; testis olup olmadığını doğrulamak, uygun testislerde orşiopeksi yapmak , orşiopeksi yapılamayacak olanlarda testis ve eklerini çıkarmaktır.

Materyal ve Metod

01.01. 2014 ile 01.08. 2019 tarihleri arasında üroloji kliniğinde NPT tanısı ile laparoskopi planlanan tüm yaş grubundan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Dışlanma kriterimiz yoktu, fizik muayenede testis palpe edilemeyen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (28/08/2019-E.35562). Hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların yaşı, özgeçmişi, fizik muayene bulguları, laboratuar bulguları, US ve MRI bulguları, ameliyat raporları incelenerek kayıt edildi. 18 yaşından büyük olan hastaların spermiogramları ve testis tümör makkerları incelendi. Bilateral NPT tespit edilenlerden perioperatif periferik kanda kromozom analizi çalışıldı.

Cerrahi teknik: Tüm hastalar genel anestezi altında tekrar muayene edilerek NPT tanısı teyit edildi. Anestezi altında yapılan muayenede, testis palpe edilen hastalarda laparoskopi yapılmadan inguinal orşiopeksi yapıldı. Muayenede testis saptanmayan hastalara tanısal laparoskopi yapıldı. Tüm hastalara foley sonda ve nazogastrik sonda takıldı. Trendelenburg pozisyonuna alındı. Göbek üstü bir kesi yapılarak Veress iğnesi ile karın içerisine girildi ve 10-12 mmHg basıncında pnömoperitoneum oluşturuldu. Ardından 5 veya 10 mm'lik bir trokar içerisinden 30 derecelik teleskop(Karl Storz®) ile karın boşluğuna girildi. Karın içerisi kontrol edildikten sonra teleskop pelvik bölgeye yönlendirilerek testisin yeri kontrol edildi. Testis yoksa vas deferens varlığı, spermatik kordun inguinal kanaldan girip girmediği veya kör sonlanan spermatik kord varlığı kontrol edildi. Kör sonlanan spermatik kord tespit edilenlerde işlem sonlandırıldı. Spermatik kordun inguinal kanaldan girdiği görülen hastalarda laparoskopi sonlandırılarak inguinal eksplorasyon yapıldı. İntra-abdominal testis tespit edilen hastalarda midklaviküler hat üzerinden sağ ve sol alt kadrana iki adet 5 mm'lik trokar konuldu. Testis belirlendikten sonra spermatik damarlar, vaz deferens, gubernakulum ve testis, künt ve keskin diseksiyonlarla serbestleştirildi. Hastaların yaşına, testisin inguinal kanala uzaklığına ve testis volümüne göre orşiopeksi veya orşiektomi planlandı. Yeterli uzunluk sağlandıktan sonra testis ve elemanları inguinal kanal açıksa buradan, açık değilse internal inguinal halkanın medialinden oluşturulan yeni kanaldan geçirildi. Skrotuma bir kesi yapıldı. Bu kesiden 5 mm'lik bir trokar geçirildi ve inguinal kanala doğru ilerletildi. Trokarın içerisinden bir pensle girilip testis ve elemanları skrotuma çekildi. Testis dartosa tespit edildi ve dartos altında hazırlanan poşa yerleştirildi. Orşiektomi yapılmasına karar verilenlerde vaz deferens ve spermatik damarlar klipslenerek testis dışarıya alındı. Alınan spesmenler patolojik incelemeye gönderildi.

Bulgular

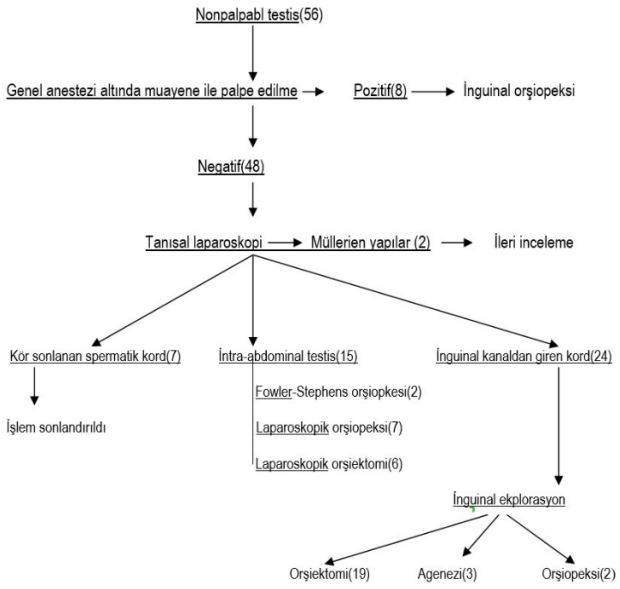
Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın yaş ortalaması 15,3±2,1 yıl idi. Hastaların 28'inde sağ, 22'sinde sol, 6'sında bilateral NPT mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Tanısal laparoskopi yapılan hastalar

Tanısal laparoskopi	Sağ	Sol	Bilateral
n:56	n:28(%50)	n:22(%39,3)	n:6(%10,7)

Genel anestezi verilen 56 hastanın 8'inde muayenede testis palpe edildi ve inguinal orşiopeksi yapıldı. Testisleri palpe edilemeyen 48 hastaya ise tanısal laparoskopi uygulandı. Tanısal laparoskopi sırasında 24(%50) hastada spermatik kordun inguinal kanala girdiği, 15(%31,2) hastada testislerin intra-abdominal yerleşimli olduğu, 7(%14,6) hastada kör sonlanan spermatik kord ve 2(%4,2) hastada ise testis bulunmamakla birlikte müllerien yapılar görüldü

(Şekil 1). Spermatik kordun inguinal kanaldan girdiği tespit edilen 24 hastaya inguinal eksplorasyon yapıldı. Bunların 19'unda nubbin testis tespit edildi ve orşiektomi yapıldı. İnguinal eksplorasyon yapılan 3 hastada testiküler ağenezi tespit edildi. İki hasta da ise inguinal testis bulunup orşiopeksi yapıldı. Batın içinde testis bulunan 15 hastanın 7'sine laparoskopik orşiopeksi, 2'sine Fowler-Stephens orşiopeksi (14), 6'sına ise laparoskopik orşiektomi yapıldı. Tanısal laparoskopide kör sonlanan spermatik kord görülen hastalar ile müllerien yapılar görülen hastalarda işlem sonlandırıldı. Orşiektomi yapılan bütün hastaların spesmenleri patolojik incelemeye gönderildi. Bu spesmenlerin incelemesinde maliğnite rapor edilmedi.



Şekil 1. Nonpalpabl testis tespit edilen hastalarda uyguladığımız algoritma

Komplikasyon oranımız %4,2(2/48) olarak bulunmuştur. Olgularımızda organ yaralanması görülmemiş, bir olguda preperitoneal CO2 insuflasyonu, bir olguda ise inguinal ve skrotal bölgede cilt altı amfizemi oluştu.

Tartışma

NPT grubunu inta-andominal yerleşimli testisler, inguinal yerleşimli atrofik testisler ve agenetik testisler oluşturmaktadır(3). Fizik muayene, palpabl ve NPT grubunu belirlemede en önemli basamak olsa da testis lokalizasyonunu belirlemek için ek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. NPT tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemi US olup özgüllüğü %78, duyarlılığı %45'dir (15). MRI ve Bilgisayarlı tomografinin(BT)'nin özgüllüğü ve duyarlılığı daha yüksektir ancak sedasyon ihtiyacı ve radyasyona maruz kalma riskleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (16,17). Bu nedenle herhangi bir görüntüleme yöntemine başvurulmadan tedavi olanağı da sunabilen laparoskopinin ilk tercih kullanılması savunulmuştur (5,6).

Karşı görüşte olan bazı yazarlar ise laparoskopi yapmadan önce skrotal ve inguinal eksplorasyon önermektedirler. Bunun sebebini ise vakaların çok büyük kısmının inguinal veya skrotal vanishing testis olduğuna bağlamaktadırlar. Bae ve arkadaşları yaptıkları çalışmada intra-abdominal peeping testislere inguinal kesi ile ulaşılabildiğini, yalnızca 3 hastada laparoskopiye ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir (19). Benzer şekilde Snodgrass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların sadece %23'ünde laparoskopiye ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir (20). Görüntüleme yöntemlerinin özgüllüğü ve duyarlılığının düşük olması, sedasyon ihtiyacı ve radyasyona maruziyet nedeniyle, aynı zamanda bu hastalarda poliorşidizm de olabileceğinden işleme tanısal laparoskopi ile başlanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Mevcut literatür NPT'li hastalarda genel anestezi altında tekrar fizik muayene yapılmasını önermektedir. Yapılan çalışmalarda poliklinik şartlarında palpe edilemeyip genel anestezi altında palpe edilen testislerin oranı %18-34 olarak bildirilmiştir (8,9). Çalışmamızda NPT tanılı 56 hastanın %14,2(8)'sinde anestezi altında testis palpe edildiğinden laparoskopi yapılmadan orşiopeksi yapılmıştır. Bu öneri doğrultusunda hastalara yapılacak gereksiz cerrahi girişimin önüne geçilmiştir.

NPT'lerde, vakaların %33-76'sında spermatik kordun inguinal kanala girdiği, %15-52'sinde intara-abdominal testis, %9-22'sinde ise kör sonlanan spermatik kord görülebilir (21). Anwar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer oranlar bildirilmiştir (1). Çalışmamızda hastaların %50(24)'sinde spermatik kordun inguinal kanala girdiği, %31,2(15)'sinde testislerin intra-abdominal yerleşimli olduğu, %14,6(7)'sında kör sonlanan spermatik kord ve %4,2(2)'sinde ise testis bulunmamakla birlikte müllerien yapılar görüldü. Bulgularımız literatür ile uyumlu idi.

Daha önce yapılan çalışmalarda, spermatik kordun kör sonlandığı hastalarda laparoskopinin sonladırılarak ek girişimde bulunulmadığı bildirilmiştir (1,22). İnternal ringin üzerinde sonlanan spermatik kordun skrotal nubbin testis ile ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır. Bununla ilgili Snodgrass ve arkadaşları nubbin testis ile ilişkili kör sonlanan spermatik kord bulunan 6 vaka bildirmişlerdir (23). Çalışmamızda kör sonlanan spermatik kord tespit edilen 7 hastada laparoskopiyi sonlandırarak ek girişimde bulunmadık.

Spermatik kordun inguinal kanala girdiği görülen 24 hastada inguinal eksplorasyon yapıldı. Bu hastalardan testis volümü iyi olan 2 hastaya orşiopeksi yapıldı. Bu 2 hastanın ortak özelliği body mass indexin ve pubik yağ dokusunun fazla olmasıydı. Bu nedenle fizik muayene testisin palpe edilemediğini düşünüyoruz.

Nubbin testis tespit edilen 19 hastaya ise orşiektomi yapıldı. Nubbin testis klinik olarak kabul edilmeyen, patolojik inceleme sonrası normal testis dokusu tanımlanamayan bir durumdur (24). Bu, spermatik kordonun sonunda bir testis

kalıntısı, nodül veya testis/paratestiküler dokunun iplikçikliğini içerir. Testis regresyon sendromlu olarak da adlandırılan bu hastaların yönetimi tartışmalıdır. Tartışmasının ana nedeni, farklı çalışmalarda germ hücrelerinin ve seminifer tubullerin görülmesidir. Bu durumda maliğnite riskinin artabileceği düşünülmektedir (21,25,26). Her ne kadar bu malignite riski tartışmalı kalsa da, nubbin testisde germ hücreleri ve seminifer tübül bulunabileceğinden ve sonraki takiplerinin zor olacağını düşündüğümüzden nubbin testislerin çıkarılmasını önermekteyiz.

Orşiopeksinin 2 yaşından önce yapılması durumunda fertiliteye katkıda bulunacağı bilinmektedir (27). Yine T. Walsh ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde postpubertal orşiopeksi yapılan olgularda testis kanseri gelişme riskinin daha erken yaşta yapılanlara göre 3,5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (28). Puberteden sonra başvuran olgularda izlem, orşiopeksi veya orşiektomiyi tercih etmek güç bir karardır. Çalışmamızda 18 yaş üzeri 14 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların 1'inde bilateral inmemiş testis, 2'sinde ise diğer testisin atrofik olması nedeniyle orşiopeksi yapılmıştır. Postpubertal dönemde cerrahi mudahalenin biçimini (orşiektomi – orşiopeksi) belirlemede, inmemiş olan testisin androjen üretme kapasitesi, özellikle soliter testisi olan olgularda ve bilateral inmemiş testislerde önem arz etmektedir. Bu durumlarda kişiye özgü tedavi biçimi belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

NPT'de tanısal laparoskopi sırasında cerrahi komplikasyon nadiren görülmektedir. Veress iğnesi girişi nedeni ile preperitoneal insuflasyon veya iğne yada trokar girişleri sırasında damar veya bağırsak yaralanmaları, hiperkarbi, gaz embolisi, aritmi ve arrest görülebilir (29,30). Birçok çalışmada belirtildiği gibi morbidite, hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranları açık cerrahiye göre daha iyidir (31,32). Komplikasyon oranımız %4,2(2/48) olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur.

Sonuç: NPT olgularında hem tanı hem de tedavi amacıyla kullanılabilen laparoskopi, standart olarak önerilen ve yaygın kabul gören bir yöntemdir. Laparoskopi testis lokalizasyonu ve kalitesine göre çeşitli tedavi alternatifleri sunmaktadır. Tanı ve tedavideki yüksek başarı oranlarının yanı sıra laparoskopi ile sağlanan kozmetik sonuçlar ve kısa yatış süreleri, düşük komplikasyon oranları bu tekniğin diğer üstünlükleri olarak görülmektedir.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (28/08/2019-E.35562).

Kaynaklar

1. Anwar AZM, Fathelbab TK, Abdelhamid AM, Galal EM, Ali MM, Tawfiek ER. Initial laparoscopy and optimized approach for unilateral nonpalpable testis: review of 8-year single-center experience. Int Urol and Nephrol.2018; 50(12):2139–44.
2. Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Baseman AG. Pediatric Cryptorchidism Surgery.Medscape. Available from http://www.emedicine.medscape.com/article/1017420-overview#4. [Updated: Sep 30, 2019].
3. Başaklar C. İnmemiş Testis. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. 2. Cilt. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006;1717-52.
4. Elder JS. Ultrasonography is unnecessary in evaluating boys with a nonpalpable testis. Pediatrics. 2002;110(4):748-51.
5. Cortesi N, Ferrari P, Zambarda E, Manenti A, Baldini A, Morano FP. Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. Endoscopy. 1976;8(1):33-4.
6. Tennenbaum SY, Lerner SE, McAleer IM, Packer MG, Scherz HC, Kaplan GW. Preoperative laparoscopic localization of the nonpalpable testis: A critical analysis of a 10-year experience. J Urol 1994;151(3):732-4.
7. Baillie CT, Fearns G, Kitteringham L, Turnock RR. Management of the impalpable testis: The role of laparoscopy. Arch Dis Child, 1998;79(5):419-22.
8. Jared D. Christensen, MD, and Vikram S. Dogra, MD. The Undescended Testis. Semin Ultrasound CT MRI, 2007; 28:307-16.
9. Fowler R Jr, Stephens FD. The role of testicular vascular anatomy in the salvage of high undescended testes. Aust N Zeal J Surg, 1959; 29: 92-106
10. Cisek LJ, Peters CA, Atala A, Bauer SB, Diamond DA, Retik AB. Current findings in diagnostic laparoscopic evaluation of the nonpalpable testis. J Urol, 1998; 160:1145–49.
11. Zakaria OM, Hokka E, El Kadi KE, Al Buali WH, Zakaria HM, Daoud MY et al. Examination under anesthesia for management of impalpable undescended testis: A traditional technique revisited. World J Surg, 2013; 37(5):1125–29.
12. Breyer BN, DiSandro M, Baskin LS, Hsieh MH. Obesity does not decrease the accuracy of testicular examination in anesthetized boys with cryptorchidism. J Urol, 2009; 181(2):830 4.
13. Vikraman J, Hutson JM, Li R, Thorup J. The undescended testis: Clinical management and scientific advances. Semin Pediatr Surg. 2016; 25(4):241-8.
14. Aykut Kefi, Elnur Mammadov. Diagnostic Management of Undescended Testis. Turk Urol Sem, 2010; 1: 60-2.
15. Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics, 2011; 127(1):119–28.
16. Kantarci M, Doganay S, Yalcin A, Aksoy Y, Yılmaz B et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted MRI in the detection of nonpalpable undescended testes: comparison with conventional MRI and surgical findings. AJR Am J Roentgenol, 2010; 195(4):W268–W273.
17. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R,Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. Arch Intern Med, 2009;169(22):2078–86.
18. Kolon TF, Herndon A, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY et al. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. J urol, 2014; 192(2):337–345.
19. Bae KH, Park JS, Jung HJ, Shin HS. Inguinal approach for the management of unilateral non-palpable testis: is diagnostic laparoscopy necessary? J Pediatr Urol, 2014; 10(2):233–6.
20. Snodgrass WT, Yucel S, Ziada A. Scrotal exploration for unilateral nonpalpable testis. J Urol, 2007; 178(4 Pt 2):1718-21 .
21.Ueda N, Shiroyanagi Y, Suzuki H, Kim WJ, Yamazaki Y, Tanaka Y. The value of finding a closed internal ring on laparoscopy in unilateral nonpalpable testis. J Pediatr Surg, 2013; 48:542–546.
22. Yamazaki Y, Suzuki M, Shiroyanagi Y, Matsunol D, Tanaka Y. Scrotal nubbins associated with blind-ending spermatic vessels and a normal vas deferens on laparoscopy. Int J Urol, 2009; 16:902–4.
23. Snodgrass WT, Chen K, Harrison C.Initial scrotal incision for unilateral nonpalpable testis. J Urol, 2004; 172:1742–45.
24. Nataraja RM, Asher CM, Nash R, Murphy FL. Is routine excision of testicular remnants in testicular regression syndrome indicated? J Pediatr Urol. 2015;11(3):151.e1-5.
25. Storm D, Redden T, Aguiar M, Wilkerson M, Jordan G, Sumfest J. Histologic Evaluation of the Testicular Remnant Associated with the Va-

nishing Testes Syndrome: Is Surgical Management Necessary? Urology, 2007;70(6):1204–6.
26. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ. Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management," Journal of Pediatric Urology, 2007;3(3):206–8.
27. Rogers E, Teahan S, Gallagher H, Butler MR, Grainger R, McDermott TE, et al. The role of orchiectomy in the management of postpubertal cryptorchidism. The Journal of urology. 1998; Mar;159(3):851-4.
28. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol. 2007;178(4 Pt 1):1440- 6.

Research Article / Araştırma Makalesi

Tetrazolium-Based Cytotoxicity Tests May Not Always Reflect Accurate Results

Tetrazolium Bazlı Sitotoksisite Testleri Her Zaman Doğru Sonuçları Yansıtmayabilir

Abdullah TAŞKIN [1], Hasan ULUSAL [2], Seyhan TAŞKIN [3], Mehmet TARAKÇIOĞLU [2]

1 Harran University, Faculty of Health Science, Nutrition and Dietetics Department, Şanlıurfa, Turkey
2 Gaziantep University, Medical Faculty, Department of Biochemistry, Gaziantep, Turkey
3 Harran University, Medical Faculty, Department of Physiology, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: Cell viability and/or cytotoxicity analysis is one of the most important tools used for biological evaluation in vitro studies. The selection of the right cytotoxicity tests is critical to form the basis for in vivo and preclinical studies, specifically for cancer research. In the present study, we aimed to investigate the cytotoxic effects of bromelain, a widely-used phytochemical product in the medical field, and idarubicin, an anthracycline antibiotic used in the treatment of cancer, in normal lymphocytes and a promyelocytic leukemia cell line (HL-60) with MTT, WST-1, and luminescent ATP assays and to compare the results of these tests..
Materials and Methods: We obtained peripheral blood lymphocytes from healthy, young, non-smoker male volunteers and obtained the HL-60 cell line from the American Type Culture Collection (ATCC). Bromelain and idarubicin were added in increasing concentrations to both cell lines. Cells were incubated at 37°C in a carbon dioxide incubator for 24 h. After incubation, cytotoxicity levels were determined by MTT, WST-1, and ATP assays, and morphological evaluations were performed by fluorescent staining.
Results: The MTT and WST-1 assays demonstrated that cell viability/formazan formation increased with bromelain concentration; however, the luminescent ATP assay demonstrated that cell viability decreased with increasing concentrations of bromelain. Whereas fluorescent staining methods confirmed the ATP assay results, the MTT and WST-1 assays contradicted the ATP assay results. The cytotoxic effects of idarubicin were similar in the two cell lines according to the three different measurement methods and were positively correlated with the results of the fluorescent staining methods.
Conclusion: The detection of cell viability and cytotoxicity by bromelain with the MTT and WST-1 assays in lymphocytes and HL-60 cells is limited. To obtain accurate and reliable results from cytotoxicity studies, a measurement method should be carefully selected by considering that the phytochemicals to be tested could interfere with the results, and the results should be verified by other methods.

Key words: Bromelain, Idarubicin, Cytotoxicity tests, Interference, Tetrazolium salts

Öz.

Amaç: Hücre canlılığı ve/veya sitotoksisite analizleri in vitro çalışmalarda biyolojik değerlendirme için kullanılan en önemli göstergelerdendir. Özellikle kanser araştırmalarında, in vivo ve preklinik çalışmalara kaynaklık etmesi bakımından sitotoksisite testlerinin seçimi kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada medikal kullanımı yaygın fitokimyasal bir ürün olan bromelain ve kanser tedavisinde kullanılan antrasiklin antibiyotik bir ilaç olan idarubisin'in MTT, WST-1 ve Luminesan ATP yöntemleriyle sitotoksik etkilerinin, normal lenfosit hücre kültürü ve HL-60 promyelositik lösemi hücre hattında araştırılması ve testler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.
Materyal ve Metod: Periferal kan lenfositleri sigara içmeyen, sağlıklı, gönüllü, genç erkek bireyden, HL-60 promyelosik lösemi hücre hattı ise ATCC firmasından sağlandı. Bromelain ve idarubisinin artan konsantrasyonları her iki hücre hattına eklendi. Hücreler, 24 saat 37 °C'de karbondioksit inkübatöründe inkübe edildi. İnkübasyon sonrası MTT, WST-1 ve ATP analizleriyle sitotoksisite düzeyleri araştırılırken, floresan boyama yöntemleriyle de morfolojik incelemeler yapıldı.
Bulgular: MTT ve WST-1 analizlerinde, bromelain konsantrasyon artışına paralel olarak hücre canlılığının/formazan oluşumunun arttığı, ATP testinde ise konsantrasyon artışıyla hücre canlılığının azaldığı bulundu. Floresan boyama yöntemleri ile ATP analiz sonuçları doğrulanırken, MTT ve WST-1 negatif ilişkiliydi. İdarubisin'in sitotoksik etkisinin her iki hücre hattında 3 ölçüm yöntemi ile benzer olduğu, floresan boyama yöntemleri ile de pozitif ilişkili olduğu bulundu
Sonuç: Bromelain'in lenfosit ve HL-60 hücre dizileri üzerinde MTT ve WST-1 analiz yöntemleri ile hücre canlılığı/sitotoksisite tespitinde bazı ölçüm sınırlamalarına neden olduğu bulunmuştur. Sitotoksisite çalışmalarında doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmek için analiz edilecek fitokimyasalların interferenslere sebep olabileceği göz önüne alınarak yöntem seçimi dikkatlice yapılmalı ve başka metodlarla sonuçlar doğrulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Bromelain, İdarubisin, Sitotoksisite testleri, İnterferans, Tetrazolyum

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Abdullah TAŞKIN

Harran University,
Faculty of Health Science,
Nutrition and Dietetics Department,
63100, Haliliye / Şanlıurfa, Turkey
Tel: 04143183000/1640
Fax: 0 414 318 3203
e-mail:
abdullahtaskin52@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received:
02.08.2019

Kabul tarihi / Accepted:
08.01.2020

DOI: 10.35440/hutfd.600652

This study was presented as an oral presentation at the congress below. 1st International Congress On Cancer and Ion Channels, September 21 – 23, 2017, Harran University, Şanlıurfa, Turkey

This study was produced from a doctoral thesis by Abdullah Taşkın on "Investigation of the effects of bromelain versus cytotoxicity of idarubicin to on acute promyelocytic leukemia cell line (HL-60) and normal human lymphocyte cell culture'

Introduction

Focused on the development of targeted drugs, the pharmaceutical industry frequently conducts treatment studies for cancer in both in vitro cell lines and in vivo models (1). The characteristics of an agent, which likely cause unknown therapeutic and toxic effects, are investigated by cytotoxic analyses, and the findings of these analyses are the preliminary data for future cancer models and clinical experiments. Therefore, the accuracy and reliability of data derived from cytotoxicity studies are extremely valuable (2).

When cells are exposed to a cytotoxic agent, they can die due to apoptosis, autophagy, and necrosis, or they can lose their proliferative features due to cytostasis (3). Cell-based cytotoxicity studies provide general information about the cytostatic and cytotoxic effects of a tested agent (4). There are various tests that use staining, colorimetric, luminometric, and enzymatic methods to determine cell viability and proliferation (5-7). The basic principle of colorimetric methods is based on the spectrophotometric measurement of water-insoluble formazan crystals (purple) formed from the increased mitochondrial dehydrogenase activity of proliferated cells and tetrazolium (4). The tetrazolium ring can be cleaved by mitochondrial dehydrogenase and reductase, and thus, a color reaction can only be induced by living cells (8). No tinctumutation occurs in cells that have lost their viability (9). Tetrazolium salt-based assays (e.g., MTT, MTS, XTT, and WST-1), are the most commonly used tests in cancer research to evaluate cell proliferation and viability (10). The first generation of MTT compounds, which were developed by Mossman, can easily diffuse through the eukaryotic cell membrane and are reduced to formazan crystals. The amount of formazan, which is directly proportionate to the number of living cells, can be measured by optic density at an absorbance of 570 nm with a multi-plate reader. WST-1 and other test reagents are negatively charged and, thus, cannot diffuse through the cell membrane. These assays typically use an intermediate electrophile, which can transfer electrons from the cytoplasm or plasma membrane, to catalyze the reduction of tetrazolium to the colored formazan product (8, 11). When cytotoxicity analyses are performed using the MTT and WST-1 assays, the parameters (i.e., the medium pH, medium glucose, cell type, NAD+/NADH+H rate, presence of non-mitochondrial oxidoreductase and chemical structure of the substance to be investigated) affecting sensitivity and accuracy should be considered (10, 12).

Phytochemicals, which contain phenolic compounds with high antioxidative and antimutagenic properties, continue to be relevant due to their potential to protect against life-threatening diseases (13, 14). Our aim in this study was to investigate the effects of bromelain and idarubicin on the cell viability of HL-60 cells and normal lymphocytes with the MTT, WST-1, and luminometric ATP assays and to discuss the conditions that cause interference by comparing these tests.

Materials and Methods

The study was approved by the ethical committee of clinical research of the University of Gaziantep, and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. (Ethics Committee Decision Number: 2017/13, 25.01.2017). This study was conducted in the Department of Biochemistry, Medical Faculty, University of Gaziantep, Turkey between October 2016 and August 2018.

The Chemicals, Reagents and Test Samples Preparation

All chemical used for these experiments were of analytical grade. Idarubicin HCI (4-demethoxydaunorubicin) was purchased from Selleckchem (Houston, TX, USA). Bromelain and unless mentioned otherwise, all chemicals were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). The Cell Titer-Glo™ Luminescent cell viability assay kit was purchased from Promega (Madison, WI, USA). WST-1 Cell Proliferation Assay Kit was purchased from INtRON Biotechnology, Inc. (Burlington, MA, USA). Primarily, bromelain was dissolved in phosphate buffer solution (PBS) to prepare stock solution (100 mg/mL). Bromelain final concentrations were 20, 10, 5, 2.5, 1, 0.5, 0.1 and 0.01 mg/mL. Idarubicin test solutions of different concentrations were prepared according to our previous experiments. Final concentrations of idarubicin solubilized in DMSO were 20, 10, 5, 2.5, 1, 0.5 and 0.1 µM. All of the samples diluted with RPMI 1640 medium. The final concentration of DMSO in the diluted samples was made kept <1%. Cell suspension without test solution was accepted as the control group.

Cell Culture and Experimental Design

The human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was obtained from a young (33 years old), healthy, non-smoking volunteer. Healthy volunteers provided informed, written consent before participating. PBMCs separation processes and live cell count experiments were carried out as described previously (15). The HL-60 leukemia cancer cell line (ATCC® CCL-240™) was provided by ATCC (Manassas, VA, USA). Cultures with cell viability greater than 90-95% were included in the study (Using the trypan blue exclusion method). The HL-60 and PBMCs were placed seperately on 96-well plates (~1.5-2.5X10^4 cells in each well). After incubation for 24 h at 37 °C in an incubator containing 5% CO_2, 95% air in a humid atmosphere, the RPMI-1640 were discarded and the different concentrations of the test samples were incubated for 24 h. All experiments were replicated three times.

The MTT Assay

The cytotoxicity of test solutions was determined according to Mosmann's specifications (8) for the MTT assay with minor alterations (15). After 24 hours of exposure to the different concentrations of the idarubicin and bromelain, the medium was removed, and the cells were washed with

PBS. Following, MTT (100 µg/mL) was added to the wells and incubated at 37 °C for 4 hours. The insoluble formazan crystals that formed after the incubation were dissolved in DMSO, and to assess cell viability, absorbance at 570 nm were obtained using a multi-mode microplate reader (BioTek® Synergy H1). The cell viability of the wells containing the test solutions at different concentrations was calculated by accepting 100% for cell viability according to the absorbance values of the wells containing only cell suspension.

The WST-1 Assay

The second cytotoxicity test, which determines the cytotoxic effects of test solutions, was evaluated with WST-1 kits (INtRON Biotecnology, USA) according to the manufacturer's protocols. After 24 hours of exposure to the different concentrations of the idarubicin and bromelain, the medium was removed, and the cells were washed with PBS. WST-1 reagent was freshly prepared (100 µL Elektro Connecting Solution/1 mL WST-1 solution). WST-1 reagent of 10 µL was added to each well in the microplate and incubated for 3 hours. Following 3 h incubation, the measurements were taken on a plate reader (BioTek® Synergy H1) at wavelengths of 450 and 630 nm. Graphs were then created and the % cell viability of each test solutions was calculated.

The Luminescent Cell Viability Assay

The final assay to assess the cytotoxicity of test solutions in HL-60 and PBMCs was determined by The CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay. The basic principle of this method is to determine the number of living cells in the cell culture based on the amount of ATP that indicates the presence of metabolically active cells. In the presence of luciferase enzyme, ATP, Mg^{2+} and molecular oxygen, the density of luminescent signal that occurs during the oxidation of luciferin to oxyluciferin is parallel with the amount of ATP. After incubation for 24 h of exposure to the test solutions, microplate was kept at room temperature for 30 minutes. Following, the ATP reagent of 100 µL was added to all wells, and incubated on the orbital shaker for 2 minutes to induce cell lysis. The luminescence density was measured in the multiplate reader after 10 minutes at room temperature for stabilization of the luminescence signals. The cytotoxic effect of test solutions on the cells was calculated by comparison with the control group.

Morphological examination with fluorescent staining methods

Normal, apoptotic and necrotic cell morphologies were analyzed by Acridine orage / Ethidium bromide (AO/EB) and DAPI (4',6-Diamidine-2'-phenylindole dihydrochloride) fluorescence staining methods (16, 17). After the incubation period, nuclear morphology was assessed by fluorescence microscopy (Leica, DM IL LED, Wetzlar, Germany).

Statistical analysis

Statistical analyses and graph were performed using GraphPad Prism 8 software (San Diego, CA, USA) and SPSS 16.0 statistic program (Chicago, IL, USA). The results are represented as a mean ± standard deviation. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

In vitro cytotoxicity tests are often used to investigate the unknown toxic profile of agents. Although there are various cytotoxicity tests with different measurement methods and sensitivities used in the evaluation of mitochondrial activity, the most commonly used is the basic cytotoxicity test. In the present study, the cytotoxic effects of idarubicin and bromelain on HL-60 cells and PBMCs were investigated with the MTT, WST-1, and luminescence ATP assays.

The cytotoxic effects of different concentrations of idarubicin on HL-60 cell viability were the same for the three different cytotoxicity measurement methods. However, we did not record the same results for PBMCs. Instead, we determined that different concentrations of idarubicin have different cytotoxic potential on PBMCs viability. When the effect of bromelain was examined, two assays (i.e., the MTT and WST-1 assays) indicated that cell viability increased in both cell lines, especially in PBMCs, as the concentration increased. The observed PBMCs viability was higher from the MTT and WST-1 assays than from the ATP assay. The recorded cell viability from the ATP assay was inversely proportional to the bromelain concentration (Figure 1).

These contradictory results were also tested by fluorescent staining techniques (i.e., AO/EB and DAPI) (Figure 2a and 2b). Although the MTT and WST-1 assays indicated that cell viability increased as bromelain concentration increased, AO/EB and DAPI fluorescent staining results showed that 20 mg/mL bromelain, which was randomly selected, increased the rate of apoptosis and/or necrosis (i.e., the rate of cell death increased) (Figure 1). The results of the MTT and WST-1 assays, which were used to determine the cytotoxicity level of bromelain, negatively correlated with the results of AO/EB and DAPI fluorescent staining. In contrast, the results of the ATP assay, which was another cytotoxicity investigation method for bromelain, positively correlated with those of fluorescent staining. There was a linear relationship between AO/EB and DAPI and the results of the three assays investigating the cytotoxic effects of idarubicin.

The relationships between the MTT, WST-1, and ATP cytotoxicity assays were investigated by Spearman correlation (Figure 3), and a positive correlation was found among the three assays used to detect the cytotoxic effects of idarubicin (Figure 3a). In the cytotoxicity analysis of bromelain, the results of the MTT and WST-1 assays, which have similar measurement mechanisms, were positively correlated ($r=0.751$, $p<0.001$), which was consistent with the positive correlation between the results of the WST-1 and ATP assays ($r=0.026$, $p=0.862$); however, the results of the

ATP and MTT assays were negatively correlated (*r=-0.139*, *p=0.349*).

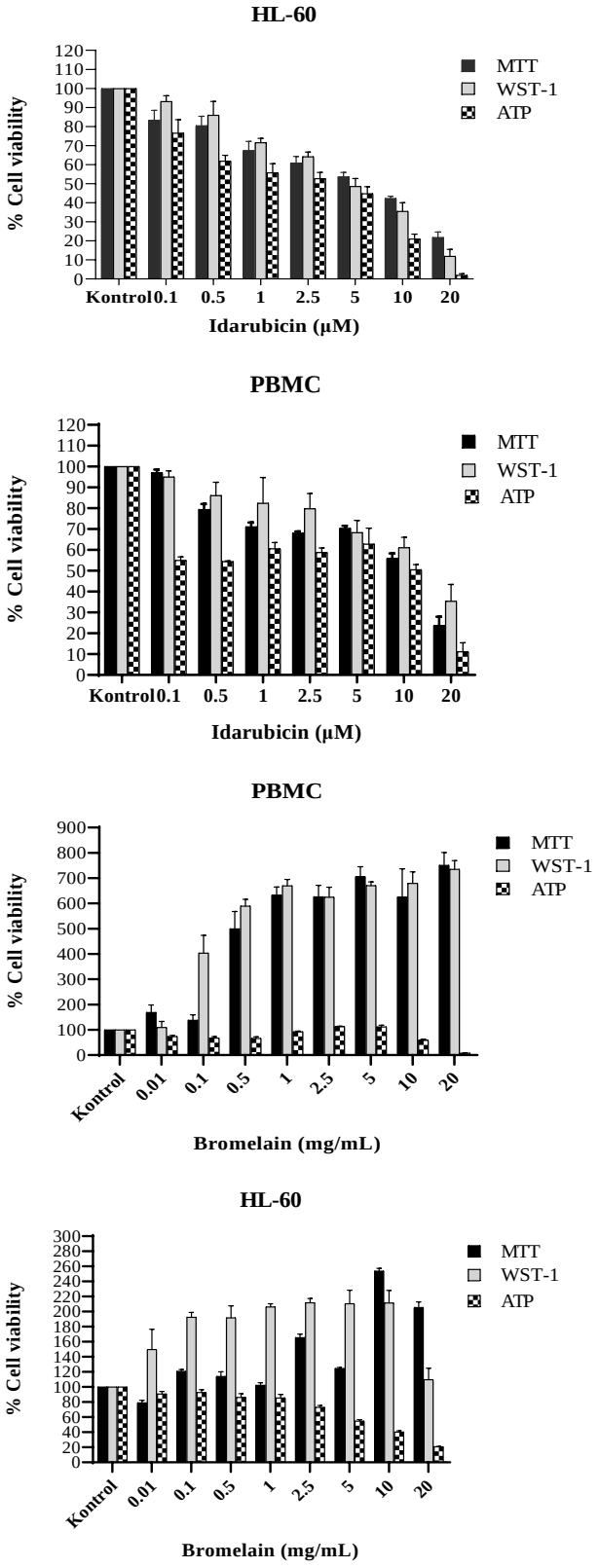


Figure 1. The effects of different concentrations of idarubicin and bromelain on cell viability in HL-60 cells and PBMCs as measured by the MTT, WST-1, and ATP cytotoxicity assays. Data represent three independent experiments.

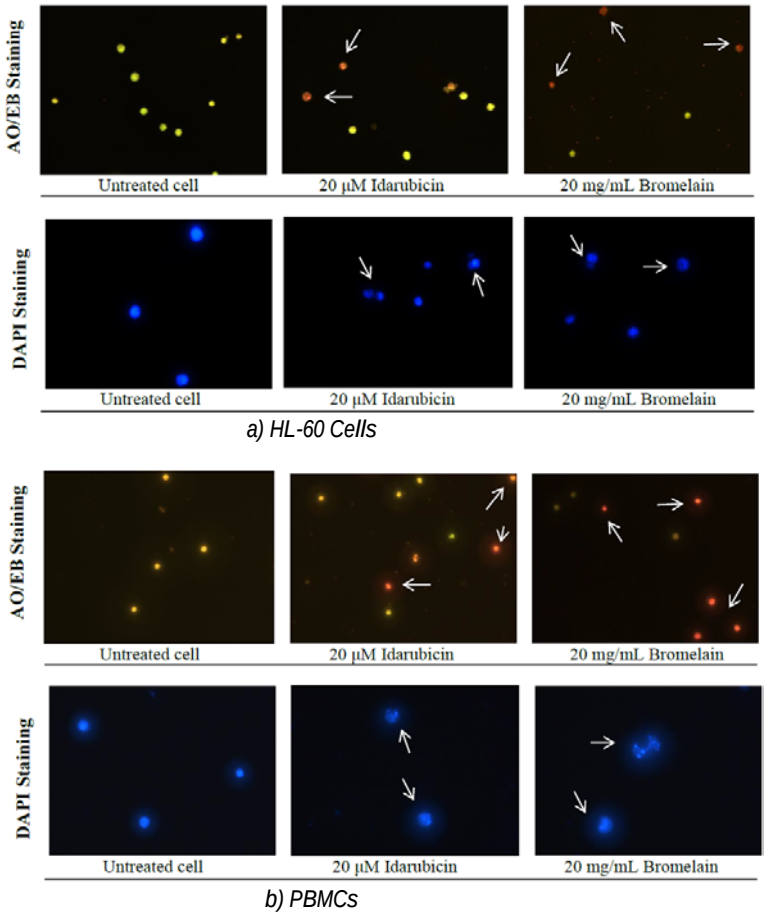


Figure 2. The view of normal, apoptotic, and necrotic HL-60 cells and PBMCs. AO/EB Staining: Untreated cells (normal cells) appear with evenly distributed circular nuclei at the center of the cell, while necrotic cells show irregular orange-red fluorescence and an opaque outline. DAPI staining: As a result of nuclear fragmentation and chromatin condensation, the fluorescence intensity of apoptotic cells was stronger than that of normal cells and not uniformly distributed. The magnification of these images was 40X.

Discussion

Cell viability is defined as the number of living cells in a biological sample, and it is a vital indicator for the understanding of the mechanisms of specific genes, proteins, and signal pathways and the determination of a cell's fate after exposure to a drug or a chemical agent. The effect of a chemical can be cytotoxic, which is defined as the inhibition of cell growth, toxicity, and cell death (18). *In vitro* cytotoxicity and/or cell viability analyses have emerged as an alternative for animal studies and have become more preferable due to their ease of application, speed, standardization, low cost, and compatibility with data from *in vivo* studies (19, 20). The basic principle of these analyses is based on various cellular functions, such as cell membrane permeability, enzyme activity, cell compatibility, ATP production, coenzyme production, and nucleotide uptake activity (21).

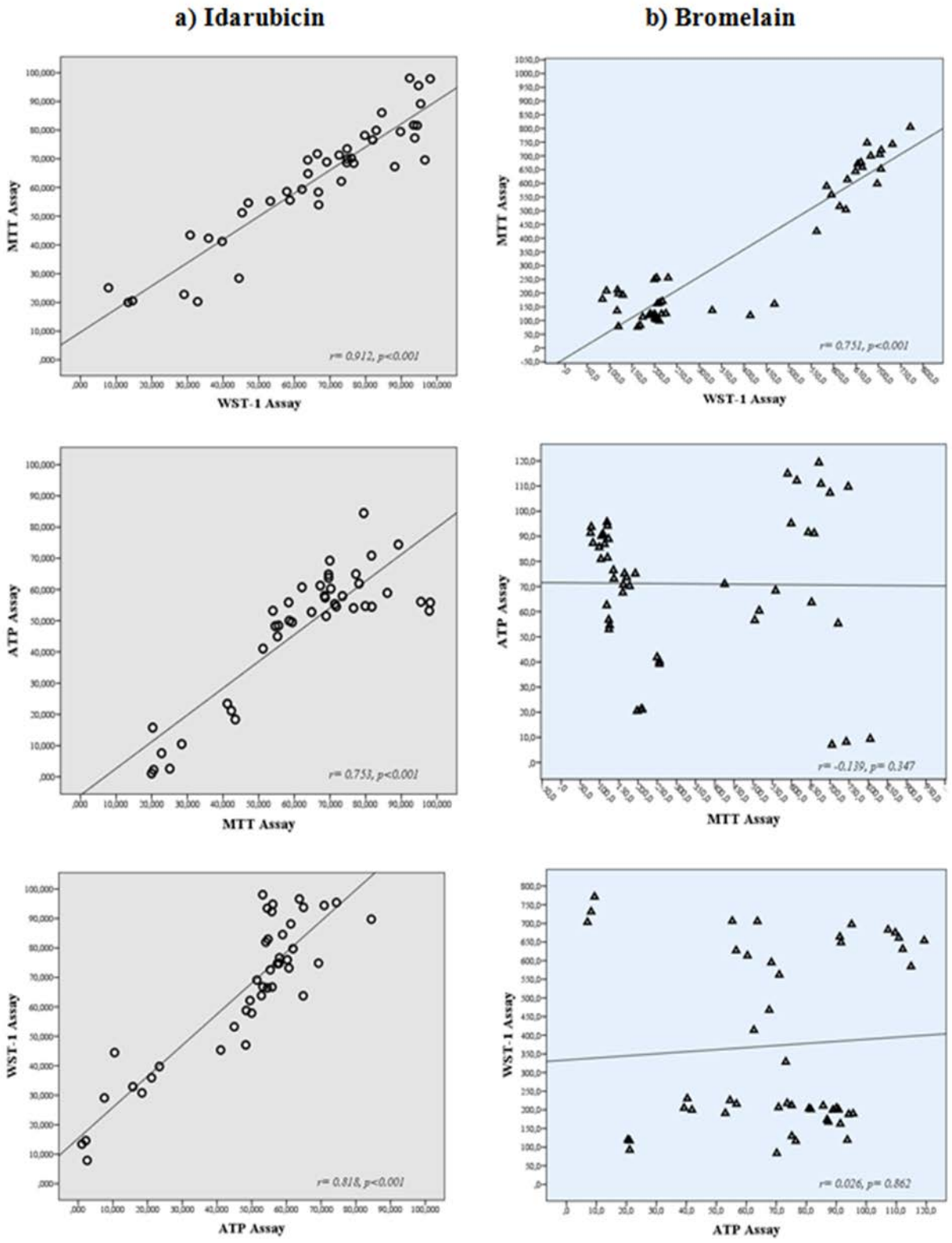


Figure 3. Correlation analyses among the MTT, WST-1, and ATP assays.

These analyses, which provide basic information about the behavior of an agent with unknown toxic effects, are widely used in the fields of toxicology and pharmacology, and their accuracy and reliability are extremely high and, therefore, provide reliable resources for future animal experiments and clinical trials (2, 22). Therefore, the selection of a suitable method for an agent whose cytotoxicity will be analyzed is a critical stage for the success of studies (23, 24). Tetrazolium-based analyses (i.e., MTT, MTS, XTT, and WST-1 assays) that evaluate cytotoxicity via mitochondrial activity are widely used to measure cell proliferation, cell

viability, and drug cytotoxicity, especially in studies with cancer cells (10, 12). The MTT assay, which has been described as the gold standard for the detection of cell viability and proliferation since its development by Mossman in the 1980s, is the most commonly used among these tests (8, 25). However, interference, which causes false positive results, were detected in MTT assays, which have become popular due to their ease of application and low cost (25-28). The following main variations that cause interference may affect the absorbance readings at the end of the reaction: an interaction between the agents to be analyzed and tetrazolium dye (29), non-mitochondrial dehydrogenase activities (10), a reaction between phytochemicals and the MTT reagent even in the absence of cells (28), the property of cultured cells (cell adherence or suspension) (22), the pH of the reaction medium, and the cellular ion concentrations (30).

Having a net negative charge compared to MTT, the MTS, XTT, and WST-1 reagents are highly membrane-impermeable and, thus, require a main electron carrier (10). WST-1, which was developed as a new generation compound, is fast and ready to use compared to other equivalents and does not require an additional solution step for formazan crystals (31).

In cytotoxicity studies, the appropriate method should be selected by considering the mechanism of the agents to be tested to obtain accurate, reliable, and reproducible results (22, 23). Flavonoids and plant extracts, the cytotoxic effects of which have been especially investigated in cancer cell lines, have been shown to cause false positive results in tetrazolium-based tests (26, 28, 32, 33). In our study, bromelain, which is an extract of the pineapple plant, increased cell viability in a concentration-dependent manner in PBMCs and HL-60 cells according to the MTT and WST-1 assays. Interestingly, almost all bromelain concentrations increased cell viability in both cell lines compared to the untreated control groups. Conflicting bromelain results were derived between the results of the MTT and WST-1 assays and the results of the ATP assay, and cell viability decreased in a concentration-dependent manner in the ATP assay. The highest bromelain concentration-induced morphological changes stained by AO/EB and DAPI did not support the data from the MTT and WST-1 assays, but the results were compatible with the ATP assay results. In other words, although apoptotic and necrotic cell rates increased in both cell lines (i.e., the cell viability decreased) at the highest bromelain concentration according to the MTT and WST-1 assays, the rate of cell viability was highest. AO/EB and DAPI results confirmed the results of the ATP assay. When the results were combined, bromelain was considered to interfere with the MTT and WST-1 assays and, thus, led to false positive results. In addition, the agents to be analyzed and the metabolically inactive cells did not react with the tetrazolium salt and should not be considered dead cells.

The luminescent ATP assay has been reported to be more sensitive than the MTT assay for the analysis of agents with cytotoxic effects (34, 35). However, although our study and recent studies detected interference that affected the results of the MTT and WST-1 assays, these tests remain reliable for some agents. A study performed by Ulukaya et al. indicated that the cytotoxic effects of doxorubicin, an analog of idarubicin, in lung cancer cells measured by MTT and ATP assays showed a significant positive correlation, (34) which is consistent with our results that showed a positive correlation between the cytotoxic effects of idarubicin obtained with the three different assays. When the relationships among the results of bromelain were examined, although the ATP and MTT assay results were negatively correlated, the ATP and WST-1 assay results trended towards a negative correlation. These tests, which should verify the results of each other, are required to be supported by another method.

Cytotoxic agents can damage and kill cells, in which case, a decrease in the reduction of MTT to formazan is expected (34). If these outcomes do not occur, the presence of interference should be considered. Whether a plant-derived agent, the cytotoxic effects of which were examined, reacted with tetrazolium salt was investigated in the medium without cells before the cell viability experiments, and that agent's reaction with tetrazolium indirectly affected the results of the experiment (36). The interference potential of new potential drugs or combinations should not be ignored before starting the evaluation of their cytotoxic effects in cell viability experiments, which will be used to evaluate cytotoxic effects.

To select the optimal cell viability analysis, the cost, speed, materials, cell type, culture conditions, and agents to be analyzed should be considered carefully. These data emphasize the need to use different methods to prevent misleading results in the determination of the effects of an agent with toxic potential on cell viability. We believe that the MTT and WST-1 assays can contribute to the experimental design of *in vitro* cell culture experiments to be performed in the future.

Acknowledgements

Ethical approval:

The study was approved by the ethical committee of clinical research of the University of Gaziantep, and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. (Ethics Committee Decision Number: 2017/13, 25.01.2017).

This study was supported by Gaziantep University Scientific Research Projects (project number of TF.DT.17.06).

References

1. Estanqueiro M, Amaral MH, Conceição J, Lobo JM. Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. Colloids Surf B. 2015; 126: 631–48.
2. Tokur O, Aksoy A. İn Vitro Sitotoksisite Testleri. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2017; 6(1): 112-118.
3. Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, Alnemri ES, Andrews DW, Baehrecke EH, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. Cell Death Differ. 2009; 16(8): 1093-1107.
4. Riss TL, Moravec RA, O'brien M A, Hawkins EM, Niles A. Homogeneous multiwell assays for measuring cell viability, cytotoxicity, and apoptosis. In "Handbook Of Assay Development In Drug Discovery", Ed; Minor LK, CRC Press. 2006; 385-405.
5. Crouch SPM, Kozlowski R, Slater KJ, Fletcher J. The use of ATP bioluminescence as a measure cell proliferation and cytotoxicity. J Immunol Methods. 1993; 160 (1): 81-88.
6. Fan F, Wood KV. Bioluminescent assays for highthroughput screening. Assay Drug Dev Techn. 2007; 5(1): 127-136.
7. Longo-Sorbello GSA, Saydam G, Banerjee D, Bertino JR. Cytotoxicity and cell growth assays. In "Cell Biology: A Laboratory Handbook", Ed; Celis JE, Elseiver Academic Press, Burlington. 2006; 315-325.
8. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983; 65: 55-63.
9. Riss TL, Moravec RA. Cell proliferation assays: improved homogeneous methods used to measure the number of cells in culture. In "Cell Biology", Ed; Celis JE, Elseiver Academic Press, Burlington. 2006; 25-31.
10. Berridge MV, Herst PM, Tan AS. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. Biotechnol. Annu. Rev. 2005; 11: 127–152.
11. Riss TL, Moravec RA, Niles AL, Duellmann S, Benink HA, Worzella TJ, Minor L. Assay guidance manual: Cell viability assays. 2016 [cited 29 December 2019]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/
12. Stepanenko AA, Dmitrenko VV. Pitfalls of the MTT assay: Direct and off-target effects of inhibitors can result in over/underestimation of cell viability. Gene. 2015; 574(2): 193-203.
13. Aluko BT, Oloyede OI, Afolayan AJ. Polyphenolic contents and free radical scavenging potential of extracts from leaves of Ocimum americanum L. Pak J Biol Sci. 2013; 16: 22–30.
14. Majo DD, Giammanco M, Guardia ML, Tripoli E, Giammanco S, Finotti E. Flavanones in citrus fruit: structure–antioxidant activity relationships. Food Res Int. 2005; 38: 1161–1166.
15. Kocyigit A, Koyuncu I, Taskin A, Dikilitas M, Bahadori F, Turkkan B. Antigenotoxic and antioxidant potentials of newly derivatized compound naringenin-oxime relative to naringenin on human mononuclear cells. Drug Chem Toxico. 2016; 39: 66-73.
16. Liu K, Liu PC, Liu R, Wu X. Dual AO/EB staining to detect apoptosis in osteosarcoma cells compared with flow cytometry. Med Sci Monit Basic Res. 2015; 21: 15-20.
17. Rahman A, Hussain A. Anticancer activity and apoptosis inducing effect of methanolic extract of Cordia dichotoma against human cancer cell line. Bangladesh J Pharmacol 2015; 10: 27-34.
18. Adan A, Kiraz Y, Baran Y. Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays. Curr Pharm Biotechnol. 2016; 17(14): 1213-1221.
19. Chrzanowska C, Hunt SM, Mohammed R, Tilling PJ. The use of cytotoxicity assays for the assessment of toxicity. (EHT 9329), Final Report to the Department of the Environment. 1990 [cited 30 December 2019]. Available from http://www.dwi.gov.uk/research/completed-research/reports/dwi0031.pdf
20. Riss TL, Moravec RA. Use of multiple assay endpoints to investigate the effects of incubation time, dose of toxin, and plating density in cell-based cytotoxicity assays. Assay Drug Dev Techn. 2004; 2: 51-62.
21. Ishiyama M, Tominaga H, Shiga M, Sasamoto K, Okhura Y, Ueno KA. Combined assay of cell viability and in vitro cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet. Biological & Pharmaceutical Bulletin. 1996; 19(11): 1518-1520
22. Özlem Sultan Aslantürk. In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages, Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World, IntechOpen 2017 [cited 30 December 2019].https://www.intechopen.com/books/genotoxicity-a-predictable-risk-to-our-actual-world/in-vitro-cytotoxicity-and-cell-viability-assays-principles-advantages-and-disadvantages
23. Sliwka L, Wiktorska K, Suchocki P, Milczarek M, Mielczarek S, Lubelska K, Cierpial T, Lyzwa P, Kielbasinski P, Jaromin A, Flis A, Chilmonczyk Z. The comparison of MTT and CVS assays for the assessment of anticancer agent interactions. PLoS One. 2016; 11(5): 1-17.
24. Weyermann J, Lochmann D, Zimmer AA. Practical note on the use of cytotoxicity assays. Int. J. Pharm. 2005; 288: 369–376.
25. van Tonder A, Joubert AM, Cromarty AD. Limitations of the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) assay when compared to three commonly used cell enumeration assays. BMC Res Notes. 2015; 20; 8:47.
26. Karakas D, Ari F, Ulukaya E. The MTT viability assay yields strikingly false-positive viabilities although the cells are killed by some plant extracts. Turk J Biol. 2017; 41(6): 919-925.
27. Ulukaya E, Colakogullari M, Wood EJ. Interference by anti-cancer chemotherapeutic agents in the MTT-tumor chemosensitivity assay. Chemotherapy. 2004; 50: 43-50.
28. Peng L, Wang B, Ren P. Reduction of MTT by flavonoids in the absence of cells. Colloid Surface B. 2005; 45: 108-111.
29. Ganapathy-Kanniappan S, Morgan RH. The pyruvic acid analogue 3-bromopyruvate interferes with the tetrazolium reagent MTS in the evaluation of cytotoxicity. Assay Drug Dev Techn. 2010; 8(2): 258–262.
30. Scudiero DA, Shoemaker RH, Paull KD, Monks A, Tierney S, Nogziger TH, et all. Evaluation of a soluble tetrazoliun/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. Cancer Research. 1988; 48: 4827-4833.
31. "Water Soluble Tetrazolium Salts (WSTs)" interchim.com. Interchim Retrieved 2013 [cited 30 December 2019]. Available from: https://www.interchim.fr/ft/F/F98881.pdf
32. Wang YJ, Zhou SM, Xu G, Gao YQ. Interference of Phenylethanoid Glycosides from Cistanche tubulosa with the MTT Assay. Molecules. 2015; 20(5): 8060-8071.
33. Bruggisser R, von Daeniken K, Jundt G, Schaffner W, Tullberg-Reinert H. Interference of plant extracts, phytoestrogens and antioxidants with the MTT tetrazolium assay. Planta Med. 2002; 68(5): 445-448.
34. Ulukaya E, Ozdikicioglu F, Oral AY, Demirci M. The MTT assay yields a relatively lower result of growth inhibition than the ATP assay depending on the chemotherapeutic drugs tested. Toxicol In Vitro. 2008; 22(1): 232-239.
35. Braun K, Stürzel CM, Biskupek J, Kaiser U, Kirchhoff F, Lindén M. Comparison of different cytotoxicity assays for in vitro evaluation of mesoporous silica nanoparticles. Toxicol In Vitro. 2018; 52: 214-221.
36. Neufeld BH, Tapia JB, Lutzke A, Reynolds MM. Small Molecule Interferences in Resazurin and MTT-Based Metabolic Assays in the Absence of Cells. Anal Chem. 2018; 90(11): 6867-6876.

Araştırma Makalesi / Research Article

Ameliyathanede Deri Hazırlığı Uygulamalarının İncelenmesi

Investigation of Skin Preparation Practices in Operating Room

Aliye OKGÜN ALCAN [1], Kevser KARACABAY [2], Ayşegül SAVCI [2]

1 İzmir Bakırçay Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, İZMİR
2 Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, KÜTAHYA

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ameliyathane hemşirelerinin deri hazırlığında kullandıkları aseptik teknik uygulamalarının incelenmesidir.
Materyal ve Metod: Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmanın verileri Mart-Haziran 2019 tarihleri arasında araştırmacılar tarafından oluşturulan veri toplama formu ile internet üzerinden toplanmıştır. Çalışmanın örneklemini, çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, internet kullanabilen 154 ameliyathane hemşiresi oluşturmuştur. Verilerin analizinde ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde kullanılmıştır.
Bulgular: Bu çalışmada hemşirelerin sadece %30,5 (n:47)'i çalıştıkları kurumda hastalara ameliyat öncesi rutin olarak duş/banyo yaptırıldığını belirtmiştir. Hemşirelerin %63,6 (n:98)'sı ameliyat bölgesindeki tüylerin rutin olarak temizlendiğini ve %60 (n:111)'ı tüy temizliğinin elektrikli tıraş makinesi ile yapıldığını belirtmişlerdir. Hemşirelerin %69,8 (n:125)'i deri antisepsisinde povidon iyodin kullanıldığını ifade etmişlerdir. Hemşirelerin %69,5 (n:107)'i deri antisepsisinde kullanılan antiseptik solüsyonun hastanın altında birikmesini önlemek için hastanın her iki tarafına kompres yerleştirdiklerini belirtmişlerdir.
Sonuç: Sonuç olarak, bu çalışmada deri antisepsisinin uygun antiseptik solüsyon ile yeterli alanda, yeterli sürede ve uygun teknik ile yapıldığı belirlenmiştir. Ancak banyo/duşun rutin uygulanma oranının düşük olması, tüy temizliğinin gerekli olup olmadığı düşünülmeksizin çoğunlukla rutin yapılması ve tıraş bıçağının kullanılması nedeniyle ameliyathane hemşirelerinin cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemeye yönelik bilgilerinin güncellenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ameliyathane hemşireliği, Deri hazırlığı, Asepsi

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the aseptic technique used in the preparation of skin by operating room nurses.
Materials and Methods: The data of this descriptive study was collected from the internet between March-June 2019 with the data collection form created by the researchers. The sample of the study consisted of 154 operating room nurses who voluntarily agreed to participate in the study and able to use internet. Mean, standard deviation, number and percentage were used for data analysis.
Results: In this study, only 30.5% (n:47) of the nurses stated that patients were routinely showered/bathed before surgery in the institution they work. Of the nurses, 63.6% (n:98) reported that hairs at the operation site were routinely removed and 60% (n:111) reported that hair removal was performed with a clipper. 69.8% (n:125) of the nurses stated that povidone iodine was used in skin antisepsis. 69.5% (n:107) of the nurses stated that they placed compresses on both sides of the patient to prevent accumulation of the antiseptic solution used in skin antisepsis.
Conclusions: In conclusion, it was determined in this study that skin antisepsis was performed with appropriate antiseptic solution in a sufficient area, in a sufficient time and with appropriate technique. However, it is recommended to update the knowledge of the operating room nurses to prevent surgical site infections due to the low rate of routine application of the bath / shower, making the routine mostly regardless of whether hair removal is required or not, and using the razor blade.

Key words: Operating room nursing, Skin preperation, Asepsis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Aliye OKGÜN ALCAN

İzmir Bakırçay Üniversitesi Gazi Mustafa Kemal Mahallesi Kaynaklar Caddesi Seyrek Menemen- 35665 İZMİR

Tel: 0(232) 493 00 00 Dahili: 1242
Faks: 0(232) 844 71 22

e-mail: aliye.alcan@bakircay.edu.tr, aliyeokgun@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.09.2019

Kabul tarihi / Accepted: 12.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.626161

Giriş

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) dünya genelinde hasta güvenliğini tehdit eden, sık gelişen, önlenebilir olaylardır. Amerikan Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC)'ne göre CAE; cerrahi girişimi takiben 30 ya da 90 gün içinde gelişebilen, ameliyat bölgesinde gözlenen enfeksiyonlar olarak tanımlamıştır (1). Sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonların %20'sini CAE'lerin oluşturduğu ve cerrahi girişim uygulanan hastaların en az %5'inde CAE gelişmekte olduğu belirtilmiştir (2). Bunun yanı sıra CAE ile ilişkili mortalite oranın ise %2-11 arasında olduğu bildirilmiştir (3,4). Bu enfeksiyonların hastaların hastanede kalış süresini ve dolayısıyla da maliyeti arttırdığı belirtilmektedir (3). CAE gelişmesinde neden olan faktörler arasında yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylere uygulanan cerrahi girişim sayısında ve prostetik uygulamalarda artışın olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucu antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların artması, cerrahi teknik ve asepsi kurallarına yetersiz uyum diğer faktörler arasında sayılabilir (3, 5).

CAE'nın önlenmesinde ve kontrolünde en önemli girişimlerden birisi ameliyathanelerde kanıt temelli aseptik kurallara uyulmasıdır (6-8). Bu amaçla uygulanan girişimlerden biri de deri hazırlığıdır. Ameliyat öncesi deri hazırlığının amacı; ameliyat bölgesinin geçici ve kalıcı mikroorganizmalardan ve kirlerden arındırılması, kalıcı floranın azaltılması, temizleme işleminde deride irritasyon oluşturulmaması ve mikroorganizmaların üremesinin bir süre için azaltılmasıdır (7, 8). Çünkü cerrahi girişimle dermiste bulunan kalıcı mikroorganizmalar derin dokulara yerleşebilir ve cerrahi alan enfeksiyonlarına sebep olabilirler. Ameliyat öncesi duş/banyo yaptırılması, tüy temizliğinin sağlanması ve ameliyat masasında derinin aseptik solüsyonlarla temizliği deri hazırlığının basamakları olup, uygulanması ameliyathane hemşirelerinin görev ve sorumlulukları arasında yer almaktadır (7). Tüm bu uygulamalarla ilgili güncel kanıtlar olsa da, geleneksel yaklaşımlar hala uygulanmaya devam etmektedir (9). Kanıta dayalı uygulamalar ile CAE'nın yaklaşık yarısının önlenebileceği belirtilmektedir (1) Ancak sağlık çalışanlarının bilgi düzeyi, motivasyon durumu ve yeteneklerine bağlı olarak hastaların sadece yarısının güncel bilimsel kanıtlar doğrultusunda önerilen tıbbi bakımı alabildikleri bildirilmektedir (9). Bu nedenle ameliyathane hemşirelerinin cilt hazırlığı uygulamalarında kanıt temelli yaklaşımları benimsemesi ve uygulaması son derece önemlidir. Ülkemizde ameliyathane hemşirelerinin CAE'nı önlemek için güncel, kanıt temelli aseptik teknik uygulamalarını inceleyen ulusal bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışma cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde ameliyathane hemşirelerinin aseptik teknik uygulamalarının incelenmesi amacıyla yürütülmüştür.

Materyal ve Metod

Tanımlayıcı tipte olan bu çalışmanın verileri 22 Mart – 22 Haziran 2019 tarihleri arasında online anket sistemi kullanılarak toplanmıştır. Çalışmanın evrenini sosyal paylaşım sitelerinde "ameliyathane hemşireliği" gruplarına dahil olan hemşireler oluşturmuştur. Çalışmanın örneklemini araştırmanın yapıldığı tarihlerde aktif olarak ameliyathane hemşireliği yapan, internet kullanabilen, araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 154 ameliyathane hemşiresi oluşturmuştur. Çalışmanın verileri araştırmacılar tarafından ilgili literatür doğrultusunda oluşturulan veri toplama formu ile internet üzerinden toplanmıştır. Bu form, hemşirelerin sosyo-demografik bilgilerini ve CAE'nın önlenmesine yönelik güncel, kanıt temelli önerileri uygulama durumlarını içeren 22 sorudan oluşmaktadır. Veri toplama formu 22 Mart 2019 tarihinde ''http://www.surveey.com/SurveyStart.aspx?lang=1&surv=d7b01a6648624038821b76ab2182a087'' internet adresi ile elektronik ortamda yayımlanmıştır. Sosyal paylaşım siteleri üzerindeki gruplardan ameliyathane hemşirelerine çalışmanın amacı ve bağlantısını içeren bir davet mektubu gönderilmiştir. Çalışmaya katılımı arttırmak amacıyla ilk davet mektubu gönderildikten iki hafta sonra hemşirelere hatırlatma mesajı gönderilmiştir. Bir katılımcının tek anket doldurmasını sağlamak için IP denetlemesi sağlanmıştır. Veri toplama formunun doldurulması hemşirelerin yaklaşık 5-7 dakika zamanlarını almıştır. Çevrimiçi olarak doldurulan veri toplama formları araştırmacılar tarafından günlük olarak yedeklenmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin analizi, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 programında yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde sayı ve yüzde dağılımları kullanılmıştır. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro Wilk testi kullanılarak anlamlılık düzeyi $p<0.05$ düzeyinde olan değişkenlerin normal dağılım göstermediği yorumu yapılmıştır.

Çalışmanın yürütülebilmesi için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izin alınmıştır *(19.03.2019 tarih, 2019/04 nolu karar)*. Çalışmanın amacı ve yöntemine ilişkin bilgilere veri toplama formunun giriş kısmında yer verilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda soru formunun doldurulması, çalışmaya katılım için onay olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Hemşirelerin sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hemşirelerin yaş ortalaması 33,1±7,4 (min:20, maks:51) yaş olarak belirlenmiştir. Hemşirelerin meslekte çalışma süre medyanı 10 (min:1, maks:32) yıl, ameliyathanede çalışma süre medyanı ise 7 (min:1, maks:32) yıl olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada hemşirelerin %76,0'sı (n:117) çalıştıkları kurumda CAE'nin önlenmesine yönelik yazılı protokol bulunduğunu; %3,2'si (n:5) böyle bir protokol bulunmadığını;

%20,8'i (n:32) ise protokol bulunup bulunmadığını bilmediklerini belirtmişlerdir. Araştırma kapsamına alınan ameliyathane hemşirelerinin deri hazırlığında kullandıkları aseptik teknik uygulamalarına göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hemşirelerin Sosyo-demografik Özelliklerine Göre Dağılımları (N:154)

Sosyo-Demografik Özellikler	**Sayı (n)**	Yüzde(%)
Cinsiyet		
Erkek	25	16,2
Kadın	129	83,8
Yaşadığı Bölge		
Doğu Anadolu	1	0,6
Güneydoğu Anadolu	5	3,2
Akdeniz	11	7,1
İç Anadolu	20	13,0
Karadeniz	22	14,3
Ege	44	28,6
Marmara	51	33,1
Eğitim Durumu		
Sağlık meslek lisesi	14	9,1
Ön lisans	24	15,6
Lisans	87	56,5
Lisansüstü	29	18,8
Çalıştığı Hastanenin Türü		
Özel	38	24,7
Üniversite	41	26,6
Devlet	75	48,7
Çalıştığı Ameliyathane*		
Çocuk cerrahisi	13	4,0
Göğüs cerrahisi	14	4,3
Ortopedi	23	7,1
Plastik ve rekonstrüktif cerrahi	23	7,1
Üroloji	23	7,1
Beyin ve sinir cerrahisi	26	8,1
Kadın hastalıkları ve doğum	28	8,7
Kalp damar cerrahisi	30	9,3
Kulak burun boğaz	30	9,3
Merkezi ameliyathane	55	17,1
Genel cerrahi	57	17,7
Ameliyathane hemşireliği sertifikası		
Olan	64	41,6
Olmayan	90	58,4
Son 5 yıl içinde CAE önlenmesine yönelik eğitim		
Almayan	26	16,9
Alan	128	83,1

**Birden fazla yanıt verilmiştir.*

Bu çalışmada ameliyathane hemşirelerinin %7,1'i (n:11) deri antisepsisi uygularken muayene eldiveni; %92,9'u (n:143) steril eldiven kullandıklarını belirtmişlerdir. Hemşirelerin %96,1'i (n:148) deri antisepsisini insizyon alanından dışarıya doğru yaptıklarını belirtmiştir. Bunun yanında hemşirelerin deri antisepsisini %2,6'sı (n:4) rastgele hareketlerle; %1,3'ü (n:2) ise dışarıdan insizyon alanına doğru yaptığını ifade etmiştir.

Araştırma kapsamına alınan hemşireler deri antisepsisini ortalama 4,1±2,1 (min:1, maks:15) dakika ve insizyon alanında ortalama 21,6±12,2 (min:2, maks:60) cm uzaktaki mesafeye kadar uyguladıklarını belirtmişlerdir. Hemşirelerin %42,2'si (n:65) deri antisepsisinden sonra hasta örtülmeden önce antiseptiğin kurumasını beklediklerini belirtmişlerdir.

Tablo 2. Hemşirelerinin Deri Hazırlığında Kullandıkları Aseptik Teknik Uygulamalarına Göre Dağılımı (N:154)

Deri Hazırlığında Kullanılan Aseptik Teknik Uygulamaları	**Sayı (n)**	Yüzde (%)
Ameliyat öncesi rutin duş/banyo		
Yapılan	47	30,5
Yapılmayan	61	39,6
Bilmeyen	46	29,9
Ameliyat öncesi duş/banyoda kullanılan ajan*		
Povidon iyot	7	14,6
Sabun/şampuan	20	41,7
Klorheksidin glukonat	21	43,8
Ameliyat bölgesindeki tüy temizliği		
Rutin olarak yapılan	98	63,6
Zorunlu olmadıkça yapılmayan	56	36,4
Tüy temizliğinin yapıldığı alet*		
Tüy dökücü krem	3	1,6
Tıraş bıçağı/jilet	71	38,4
Elektrikli tıraş makinesi (klipper)	111	60,0
Tüy temizliğini yapan kişi*		
Ameliyathane teknikeri	1	0,4
Berber	2	0,8
Yoğun bakım hemşiresi	3	1,3
Servis hemşiresi	14	5,9
Ameliyathane hemşiresi	17	7,2
Hekim	37	15,6
Hasta/hasta yakını	47	19,8
Yardımcı personel	116	48,9
Tüy temizliğinin yapıldığı yer*		
Yoğun bakım ünitesinde	7	3,1
Ameliyathanede ameliyat salonu dışında özel bir odada	7	3,1
Hasta evinde yapıyor	41	18,1
Serviste	74	32,7
Ameliyat salonunda	97	42,9
Tüy temizliğinin yapılma zamanı		
Hastaneye yatıştan önce	5	3,2
Ameliyattan önceki gece	42	27,3
Ameliyat sabahı	21	13,6
Ameliyattan hemen önce	86	55,8
Deri **antisepsisinde kullanılan solüsyon**		
Alkol ve klorheksidin glukonat kombinasyonu	2	1,1
Alkol	3	1,7
Povidon iyodin ve alkol kombinasyonu	11	6,1
Klorheksidin glukonat	38	21,2
Povidon iyodin	125	69,8
Deri antisepsisinde kullanılan solüsyonun hastanın altında birikmesini önlemek için alınan önlemler		
Önlem almayan	12	7,8
Antisepsi sonrası kompresle kurulamak	2	1,3
Antiseptik solüsyonu az dökmek	15	9,7
Hastanın altına örtü yerleştirmek	18	11,7
Hastanın her iki tarafına kompres yerleştirmek	107	69,5
Ameliyat bölgesinde steril drape kullanma		
Vaka türüne göre karar veren	39	25,3
Kullanan	80	51,9
Kullanmayan	35	22,7

**Birden fazla yanıt verilmiştir.*

Tartışma

CAE gelişimine neden olan en önemli faktörlerden bir tanesini hastanın kendi florası olduğu bilinmektedir (10, 11). Bu nedenle CAE'nin önlenmesinde deri hazırlığı önem taşımaktadır (12). Cerrahi hastalarının deri hazırlığının sağlanması ve sürdürülmesinde ameliyathane hemşirelerine önemli sorumluluklar düşmektedir (7, 10). Ameliyat öncesi deri hazırlığı; ameliyat öncesi duş/banyo, tüy temizliği ve deri antisepsisini kapsamaktadır (12). Bu nedenle bu çalışmanın sonuçları ameliyat öncesi duş/banyo, tüy temizliği ve deri antisepsisi başlıkları altında tartışılmıştır.

Ameliyat Öncesi Duş/Banyo

Hastanın ameliyat öncesi duş/banyo yapması ile özellikle cerrahi alandaki bakteriyel yükün azaltılarak CAE riskinin en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca, ameliyattan önce hastanın banyo yapması hastanın kendisini rahat ve huzurlu hissetmesine de yardımcı olmaktadır (13). Bunun için hastaların ameliyattan önceki gece ya da ameliyat sabahı sabun (antimikrobiyal/antimikrobiyal olmayan) ya da antiseptik ürün ile duş alması/banyo yapması önerilmektedir (1, 11, 14). Bu çalışmada hemşirelerin az bir kısmı çalıştıkları kurumda hastalara ameliyat öncesi rutin olarak duş/banyo yaptırıldığını belirtmişlerdir. Ameliyat öncesi duş/banyo yaptırmayan ve konu ile ilgili kurumlarının uygulamalarını bilmeyen hemşirelerin oranının fazla olması konu ile ilgili eğitim gereksinimini ve hemşirelerin farkındalığını arttırmaya yönelik çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada ameliyat öncesi duş/banyo uygulamalarında en çok klorheksidin glukonat ve sabun/şampuan kullanıldığı belirlenmiştir. CAE'nin önlenmesine yönelik hazırlanan kılavuzlarda hastalara ameliyat öncesi duş/banyo yaptırma iyi klinik uygulama olarak kabul edilse de uygulamanın zamanlaması ve kullanılacak ajan ile ilgili net öneriler bulunmamaktadır (1, 11, 14). Ameliyat öncesi duş/banyoda antimikrobiyal özelliği olmayan sabun, povidon iyot ve klorheksidin glukonat gibi çeşitli antimikrobiyal bileşikler kullanılmaktadır. Klorheksidin glukonat içeren bileşikler, rezidüel etkilerinin bulunması ve derideki bakteriyel kolonizasyonu azaltmada en etkili ajan olması nedeniyle kullanımları daha çok önerilmektedir. Ancak CAE gelişiminde anlamlı bir azalma sağlayıp sağlayamadığı konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır (1, 7, 10-12, 14, 15). Bu doğrultuda ameliyat öncesi duş/banyo uygulamasının zamanlaması ve kullanılacak ajana ilişkin daha fazla randomize kontrollü çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Tüy Temizliği

Ameliyat bölgesindeki tüylerin temizliği bölgenin görünür olmasını sağlamak, taraf/bölge işaretlemesini ve dikiş atılmasını kolaylaştırmak için gerekli görülebilmektedir. Ayrıca tüyler ameliyat sonrası yara pansumanın uygulanmasını ve yapışkan bantların cilde yapışmasına engel olabilmektedir. Tüm bunların yanı sıra, tüylerin ameliyat sırasında uygulanan deri antisepsisini engelleyebileceği için CAE riskini arttırabileceği düşünülmektedir (1, 14-17). Tüm bu nedenlerle tüy temizliği geleneksel olarak ameliyat öncesi hasta hazırlığının rutin bir parçası olmuştur. Ancak CAE'larının önlenmesine yönelik yayınlanan güncel kılavuzlar ameliyat bölgesindeki tüylerin gerekli olmadıkça temizlenmesi önerilmemektedir (1, 5, 14-17). Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda tüylerin enfeksiyon için bir risk faktörü olarak görüldüğü ve dünya genelinde ameliyattan önce genellikle temizlendikleri belirtilmektedir (18-20). Bu çalışmada da hastaların çoğunluğunun ameliyat bölgesindeki tüylerinin gerekli olup olmadığı düşünülmeksizin rutin olarak temizlendiği belirlenmiştir. Bu sonuç, cerrahın tercihi ile ilgili bir uygulama olup, geleneksel bakış açısının yaygın olduğunu yansıtmaktadır.

Ameliyat bölgesindeki tüylerin temizliğinde en çok tıraş bıçağı, elektrikli tıraş makinesi (klipper) ve tüy dökücü kremler kullanılmaktadır (5, 21). Konu ile ilgili yayınlanan kılavuzlar ve yapılan meta-analizlerde hastanın cildinde mikroskobik travmaya neden olarak CAE riskini arttırması nedeniyle tıraş bıçaklarının kullanımı önerilmemektedir (1, 14, 17, 21, 22). Deri travmasını en aza indirebilmek için tüy temizliğinde elektrikli tıraş makinelerinin (klipper) kullanımı önerilmektedir (14). Bu çalışmada ameliyathane hemşirelerinin çoğunluğu tüy temizliğinde elektrikli tıraş makinelerini (klipper) kullandıklarını belirtseler de hemşirelerin bir bölümü hala tıraş bıçaklarını kullandıklarını belirtmiştir. Bu sonucun, sadece hemşirelerin tutumlarından kaynaklanmayacağı, kurumun olanakları ile de ilgili olduğu düşünülmektedir.

Literatürde tüylerin temizlenmesinde kullanılan yöntemin yanında tüylerin temizlenme zamanı ve işlemin yapıldığı yerin cerrahi alan enfeksiyonları açısından risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte CAE önlenmesine yönelik yayınlanan kılavuzlarda tüy temizliğinin zamanlaması ve yerine yönelik kanıt temelli öneri bulunmasa da ameliyata en yakın sürede ve ameliyathanede özel bir odada yapılmasının uygun olacağı belirtilmektedir (1, 5, 14, 16). Bu çalışmada da tüy temizliğinin yeri ve zamanlamasına yönelik farklı uygulamaların olduğu saptanmıştır. Uygulamadaki bu farklılıkların konu ile ilgili kılavuzlarda kanıt temelli uygulamaların net olmamasından ve kurumlardaki fiziksel olanaklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bu sonuçlar tüy temizliğinin zamanlaması ve yerine yönelik çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Deri Antisepsisi

Deri antisepsi kalıcı florayı mümkün olduğunca azaltmak, geçici florayı ortamdan uzaklaştırmak amacıyla ameliyat alanı ve çevresinin antiseptik bir solüsyon ile mekanik olarak temizlenmesidir (6-8, 11, 23). Deri antisepsisi gerektiğinde insizyonun genişletilmesine, ek bir insizyonun yapılabilmesine ve dren yerleştirilmesine izin verecek şekilde en az 15-20 cm alanında uygulanmaktadır (6-8, 23). Bu çalışmada insizyon alanından ortalama 21.6±12.2 cm uzaktaki mesafeye kadar deri antisepsisi uygulandığı belirlenmiştir. Bu doğrultuda çalışmamızda deri antisepsisinin yeterli güvenlik alanı oluşturacak şekilde uygulandığı söylenebilir.

CAE önlenmesine yönelik yayınlanan kılavuzlarda deri antisepsisinde kullanılacak ajana yönelik kanıt temelli öneri bulunmamaktadır (14). Deri antisepsisinde en yaygın kullanılan ajanlar, çok çeşitli bakteri, mantar ve virüslere karşı etkili olan alkol bazlı klorheksidin glukonat ve povidon iyodin çözeltileridir (11, 14, 24). Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde iyodoforlar yaygın olarak kullanılmaktadır

(14). Bu çalışmada da deri antisepsisinde büyük oranda povidon iyot kullanıldığı saptanmıştır.

Deri antisepsisinin insizyon alanından perifere doğru, dairesel hareketlerle ve steril eldiven ile yapılması önerilmektedir (6-8, 23). Bu çalışmada hemşirelerin büyük çoğunluğunun deri antisepsisini insizyon alanından dışarıya doğru ve steril eldiven kullanarak yaptığı belirlenmiştir. Bulgularımız literatüre paralellik göstermektedir.

Kimyasal ve termal yanık oluşumunun önlenmesi için deri antisepsisinde kullanılan antiseptik solüsyonun cerrahi örtüleri ıslatması ve hastanın ya da kullanılan ekipmanın altında birikmesi önlenmelidir (6-8, 11, 23). Bu çalışmada hemşirelerin çoğunluğunun deri antisepsisinde kullanılan solüsyonun hastanın altında birikmesini önlemek için hastanın her iki tarafına kompres yerleştirdiği belirlenmiştir. Wistrand et al. (24) tarafından yapılan bir çalışmada ameliyathane hemşirelerinin çoğunluğunun deri antisepsisini 2-5 dakika uyguladıkları ve %41,1'inin sıklıkla deri antisepsisini uyguladıktan sonra antiseptiğin kurumasını bekledikleri belirlenmiştir. Bu çalışmada da deri antisepsisinin ortalama 4,1±2,1 dakika uygulandığı ancak yarısından azının hasta örtülmeden önce antiseptiğin kurumasını bekledikleri belirlenmiştir. Deri antisepsisi uygulama süresi uygun olmasına rağmen, çoğunlukla kuruması için yeterli süre verilmemesinin ameliyat olan hasta sayısının fazla olması ve zaman kaygısı yaşanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmalarda iyodofor emdirilmiş ya da emdirilmemiş insizyon örtüleri (drapelerin) kullanımının CAE'yi önlemeye yönelik etkisi olmadığı bildirilmektedir (1, 25). Çalışmada hemşirelerin çoğunluğu ameliyat sırasında steril drape kullandıklarını bildirmişlerdir. Bu uygulamanın yalnızca hemşirenin değil cerrahi ekibin ortak kararı olduğu düşünülmektedir. Ancak etkinliğinin olmadığı kanıtlanmasına rağmen uygulamaya devam edilmesinin güncel uygulamaların takibinin yapılmaması nedeniyle olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada, banyo/duşun rutin uygulanma oranının düşük olması, tüy temizliğinin rutin yapılması, tüy temizliğinin çoğunlukla ameliyattan hemen önce elektrikli tıraş makineleri (klipper) ile yapılıyor olmasına rağmen tıraş bıçağının hala kullanıyor olması CAE gelişme riski yönünden önemli bir sonuçtur. Deri antisepsisi uygun antiseptik solüsyon ile (povidon iyot) yeterli alanda, yeterli sürede ve uygun teknik ile yapılmasına rağmen kullanılan antiseptik solüsyonun kurumasının beklenmemesi CAE açısından risk oluşturabilir. Çalışmamızda drape kullanımı da oldukça fazla olup gerekli olmadığı halde kullanılması maliyet açısından önemlidir. Bu sonuçlar doğrultusunda, ameliyathane hemşirelerinin de dahil olduğu tüm ameliyathane ekibinin CAE'yi önleme konusundaki bilgilerinin güncellenmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu amaçla güncel kanıt temelli önerileri içeren bakım paketleri, algoritmalar, standartların vb. oluşturulmasının, kanıtların uygulamada kullanılmasını kolaylaştırabileceği ve ekip iş birliğini sağlayabileceği düşünülmektedir.

Etik Onam: Çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (19.03.2019 tarih, 2019/04 nolu karar)

Kaynaklar

1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. JAMA Surg. 2017; 152(8): 784–791.
2. Magill SS, Hellinger W, Cohen J, Kay R, Bailey C, Boland B, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33(3): 283-291.
3. Bashaw MA., Keister KJ. Perioperative strategies for surgical site infection prevention. AORN Journal. 2019; 109(1): 68-78.
4. Mu Y, Edwards JR, Horan TC, Berrios-Torres SI, Fridkin SK. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32(10): 970-986.
5. Aygin D, Marul F. Cerrahi alan enfeksiyonu tanımlarında yenilikler ve ameliyat öncesi tüy temizliğinde güncel uygulamalar. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016; 1(3):28-36.
6. Rothrock JC, Mc Ewen DR. Alexanders Care of the Patient in Surgery. Fourteen ed. St Louis: Elsevier Mosby, 2011: 95-107.
7. Association of periOperative Registered Nurses (AORN). Preoperative patient skin antisepsis. In: Conner R (ed). Perioperative Standards and Recomended Practices, 2014 Edition. United States of America, 2014:73-88.
8. Kaymakçı Ş. Ameliyathanede asepsinin sağlanması. İçinde: Yavuz van Giersbergen M, Kaymakçı Ş (editörler). Ameliyathane Hemşireliği. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2015:423-444.
9. Pronovost P, Berenholtz S, Needham D. Translating evidence into practice: a model for large scale knowledge translation. BMJ. 2008; 337: 963-965.
10. Kalkan N, Karadağ M. Cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede güncel yaklaşımlar ve hemşirelere yönelik önleme girişimleri algoritması. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017; 6(4): 280-289.
11. Álvarez CA, Guevara CE, Valderrama SL, Sefair CF, Cortes JA, Jimenez MF, et al. Practical recommendations for preoperative skin antiseptic. Infectio. 2018; 22(1): 46-54.
12. Candan Dönmez Y. Ameliyat öncesi cilt hazırlığı. Turkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics. 2016; 2(2): 11-16.
13.Yavuz van Giersbergen M. Ameliyat öncesi hemşirelik yönetimi. İçinde: Yavuz van Giersbergen M, Kaymakçı Ş (editörler). Ameliyathane Hemşireliği. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2015: 273-295.
14. World Health Organization (WHO). Global guidelines for the prevention of surgical site infection WHO, Geneva, 2016. [cited 30 May 2019]. Available from: https://www.who.int/gpsc/ssi-guidelines/en/.
15. İyigün E, Ayhan H, Taştan S, Köse G. Kraniyal cerrahide tıraşsız cilt hazırlığının cerrahi alan enfeksiyonu gelişimine etkisi: sistematik inceleme. Journal of Neurological Sciences. 2010; 27(2): 185-196.
16. Uslu Y, Yavuz M. Ameliyat öncesi tüy temizliği: Sistematik inceleme. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi. 2015; 31(2): 67-77.
17. Öğce F, Kaymakçı Ş, Çakır Umar D, Candan Dönmez Y, Dolgun E, Turhan Damar H, ve ark. Cerrahi alan enfeksiyonunu önlemede ameliyat öncesi kıl temizliği. 2018. Türk Cerrahi ve Ameliyathane Hemşireleri Derneği. [cited 30 May 2019].
Available from: http://tcahd.org/gorseller/files/K%C4%B1l%20Temizlig%CC%86i%20%20ic%CC%A7in%20K%C4%B1lavuzlar%20ve%20O%CC%88neriler-26_04_2018.pdf.
18. Pan A, Ambrosini L, Patroni A, Soavi L, Signorini L, Carosi G, et al.

Adherence to surgical site infection guidelines in Italian cardiac surgery units. Infection. 2009; 37: 148–152.
19. Husted H, Gromov K, Malchau H, Freiberg A, Gebuhr P, Troelsen A, et al. Traditions and myths in hip and knee arthroplasty. Acta Orthopaedica. 2014; 85: 548–555.
20. Shi D, Yao Y, Yu W. Comparison of preoperative hair removal methods for the reduction of surgical site infections: a meta-analysis. Journal of Clinical Nursing. 2016; 26:2907–2914.
21. Tanner J, Norrie P, Melen K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (11): CD004122.
22. Lefebvre A, Saliou P, Lucet JC, Mimoz O, Keita-Perse O, Grandbastien B, et al. Preoperative hair removal and surgical site infections: network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Hospital Infection. 2015; 91(2): 100-108.
23. Özbayır T. Ameliyat dönemi bakımı. İçinde: Karadakovan A, Eti Aslan F (editörler) Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. 4. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, Adana, 2017: 241-279.
24. Wistrand C, Falk-Brynhildsen K, Nilsson U. National survey of operating room nurses' aseptic techniques and interventions for patient preparation to reduce surgical site infections. Surgical Infections. 2018; 19(4): 438-445.
25. Webster J, Alghamdi A. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 22(4): CD006353.

Araştırma Makalesi / Research Article

Vitamin B12 Replasman Tedavisi; Oral? İntramüsküler?

Vitamin B12 Replacement Treatment; Oral? Intramuscular?

Maruf BORAN[1], Ömer Faruk BORAN[2], Nisbet YILMAZ[3], Başol CANBAKAN[4]

1 Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin EAH Genel Yoğun Bakım Servisi, Amasya,Türkiye
2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Kahramanmaraş, Türkiye
3 Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği Ankara, Türkiye
4 Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı intramüsküler B12 replasman tedavisi ile oral B12 replasman tedavisinin kan B12 vitamini düzeyleri üzerine olan etkisinin karşılaştırılmasıdır.
Materyal ve Metod: Çalışma Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi (EAH) Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonunun 24/07/2013 tarih ve 2013-646 sayılı kararı ile yapılmıştır. Ankara Numune EAH 3 Dahiliye polikliniğine Mayıs–Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran ve yeni tanı B12 vitamini eksikliği saptanan, oral veya intramüsküler tedavi başlanan, bir ay sonra kontrole gelen hastalar retrospektif taranarak çalışmaya alınmıştır. İstatistiksel analizler "SPSS for Windows 20,0" paket programı ile yapılmıştır.
Bulgular: Oral vitamin B12 replasman tedavisi alan 56, intramüsküler vitamin B12 replasman tedavisi alan 46 hasta bulundu. Başlangıç değerlerine göre tüm hastalarda anlamlı B12 vitamini düzey artışı olduğu görüldü. (220,73±243,47 pikogram/mililitre (pg/ml), p<0,001). Oral tedavi alanlarda B12 vitamini artışı 252,91±297,23 pg/ml, intramüsküler tedavi alanlarda B12 vitamini artışı 182,96±152,90 pg/ml olarak saptandı. Oral ve intramüsküler tedavi alan hastaların B12 vitamini düzey artışları arasında fark tespit edilmedi (p>0,05).
Sonuç: Oral ve intramüsküler B12 replasman tedavi kollarına ayrılarak yapılan bir çalışmada 90 günlük tedavi sonrasında oral ve intramüsküler tedavi ile B12 vitamini düzeyinde artış olduğu bulunmuş ancak gruplar etkinlik açısından karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda B12 vitamini eksikliği saptanan hastalarda oral ve intramüsküler B12 replasman tedavileri arasında fark saptanmamış olması, oral replasman tedavisinin intramüsküler tedaviye alternatif olabileceğini akla getirmektedir. Konu ile ilgili yeni, daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır.

Anahtar Kelimeler: Oral, İntramüsküler, Vitamin B12, Replasman

Abstract

Background: Vitamin B12 deficiency is one of the common diseases in the community which can cause hematological and neurological symptoms and signs. It is usually treated by intramuscular injection after diagnosis. The aim of this study was to compare oral and intramuscular B12 replacement therapy.
Materials and Methods: The study was started with the decision dated 24/07/2013 and numbered 2013-646 of the Scientific Research Evaluation Commission of Ankara Numune Training and Research Hospital. Patients who were admitted to the internal medicine outpatient clinic between May-October 2012 and whom were recently diagnosed with vitamin B12 deficiency, that received oral or intramuscular therapy, and came to the control one month later, were included in the study. Statistical analysis was performed with "SPSS for Windows 20.0" SS package program.
Results: 56 patients with oral vitamin B12 replacement therapy and 46 patients with intramuscular vitamin B12 replacement therapy were found. According to baseline values, significant increase in vitamin B12 levels was observed in all patients. (220.73 ± 243.47 pg / ml, p <0.001). Vitamin B12 increase was 252,91 ± 297,23 pg / ml in oral treatment group and 182,96 ± 152,90 pg / ml in intramuscular treatment group respectively. There were no significant differences between two groups (p> 0.05).
Conclusion: In a study that was divided into oral and intramuscular B12 replacement therapy, an increase in vitamin B12 levels was found with oral and intramuscular treatment after 90 days of treatment, but the groups were not compared in terms of efficacy. In our study, since there was no difference between oral and intramuscular B12 replacement therapies in patients with vitamin B12 deficiency, may suggest that oral replacement therapy may be an alternative to intramuscular therapy. Further comprehensive randomized controlled studies are required to determine the efficiency of intramuscular B12 replacement therapy.

Key words: Oral, Intramuscular, Vitamin B12, Replacement

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr Maruf Boran

Amasya Üniversitesi
Sabuncuoğlu Şerafeddin Eğitim Araştırma Hastanesi
Genel Yoğun Bakım Servisi
Kirazlıdere Mahallesi Turgut Özal Caddesi
05200 Amasya
Tel: 05064720087
e-mail: marufboran@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
02.10.2019

Kabul tarihi / Accepted:
21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.628409

**24-27 Nisan 2019 tarihlerinde Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi tarafından düzenlenen 2. Uluslararası Sağlık Bilimleri ve Yaşam Kongresinde sözlü sunu olarak sunulmuştur.*

**Bu çalışma Dr. Maruf Boran'ın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir*

Giriş

B12 vitamini DNA sentezinde ve hücre bölünmesinde etkin rol alan bir vitamindir. Hücre içerisinde deoksiribonükleik asit sentezinde kofaktör olarak görev almaktadır (1,2). Propiyonil koenzim A süksinil koenzim A dönüşümünde rol alır ki bu dönüşümün özellikle myelin sentezinde önemli olduğu düşünülmektedir (3). Günlük B12 vitamini ihtiyacı 1–4 mikrogramdır ve gereksinimi hayvansal gıdalar ile karşılanabilmektedir (1,2). Değişik dokularda 1 -2 miligram kadar depolanabilen B12 vitamininin asıl depolanma yeri karaciğer olup, yaklaşık 4 yıllık B12 vitamini ihtiyacını karşılayabilmektedir (4).

B12 vitamini eksikliği prevelansının yaş ile birlikte artttığı ve sıklığının %15–40 aralığında değişik oranlarda olduğu bildirilmektedir (5). Sessiz ve polimorfik kliniğinden dolayı B12 eksikliği tanısı koymak zor olabilmektedir (6,7). Eksikliğinde hastalarda OEV (Ortalama Eritrosit Volümü) yüksekliği ile seyreden anemi, periferik yaymada hipersegmente nötrofiller, pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir (8-10). Nörolojik olarak davranış bozuklukları, halsizlik, ataksi, parestezi gibi semptom ve bulgular ile seyredebilen klinik tablo ortaya çıkabilmektedir (7,8). Eksiklik durumunda ilk önce nörolojik bulgular ortaya çıkarken anemi gelişimi 3 yılı bulabilmektedir (10,11). B12 vitamininin emiliminin gerçekleşmesi için diyet ile yeterli miktar alınması, mide asit ve pepsini ile proteinlerden serbestlenmesi, mide paryetal hücrelerinden salgılanan intrinsik faktör ile birleşmesi ve sağlam bir terminal ileum varlığı gerekmektedir (12-14). Emilen B12 vitamini transkobalamin II ile kanda taşınır ve hücrelere reseptör aracılı endositoz yolu ile alınır (15).

B12 vitamini eksikliği pernisyöz anemi, kronik atrofik gastrit, mide cerrahisi geçirme gibi gastrik bozukluklarda, kör bağırsak ansı, ileum rezeksiyonu, çölyak hastalığı gibi intestinal bozukluklarda, katı vejeteran beslenmede, metformin, proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların kullanımı sonrasında gelişebilmektedir (16-18).

Sadece B12 vitamini düzeyine bakılarak eksiklik teşhisi koymak zor olabilmektedir (15,16). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre 200 pg/ml değerinin altı eksiklik olarak kabul görmektedir (16-18). 200-300 pg/ml arası değerler şüpheli olarak adlandırılmakta ve klinik şüphe varlığında homosistein ve metil malonik asit düzeylerine bakmak faydalı olabilmektedir (18). 300 pg/ml üzerindeki değerlerde çok ciddi klinik şüphe varsa metabolitlerin bakılması önerilmektedir (17). Metabolit düzeylerininde birçok hastalık ve durumda değişiklik gösterebildiği göz önünde bulundurulmalı (16,19) ve şüpheli değerler tekrarlanmalıdır (17,20).

Hastaların laboratuar değerlerine bakıldığında inefektif eritropoeze bağlı demir yüksekliği, indirekt bilirubin ve laktik dehidrojenaz düzeylerinde artma, haptoglobin düzeyinde azalma, periferik yaymada makroovalositler, hipersegmente nötrofiller görülürken, serum homosistein düzeyinde artış görülebilmektedir.

Türk Hematoloji Derneği'nin 2011 yılında yayınlanan B12 Eksikliği Kılavuzunda eksiklik saptanması durumunda oral veya intramüsklüler tedavinin başlanması ve daha sonra etyolojik sebebi araştırılması önerilmektedir (21). İntramüsküler enjeksiyon yolu ile B12 vitamini replasmanının yapılması günümüzde klasik tedavi yöntemi haline gelmiştir (18). Tedavi rejimi değişiklik göstermekle beraber ilk hafta hergün 1000 µg (mikrogram), daha sonra 4 hafta süre ile haftada bir kez 1000 µg ve daha sonra eksikliğin sebebi ortadan kaldırılamıyor ise ayda bir kez 1000 µg B12 vitamini replasmanının ömür boyu yapılması önerilmektedir (21). İntramüsküler enjeksiyon ile replasman tedavisinde hastalar bir sağlık kuruluşuna başvurmak zorunda kalmakta ve intramüsküler enjeksiyonun riskleri ile karşılaşmaktadırlar (17,18). Değişik sebeplerden dolayı hastalar intramüsküler tedavi uygulanabilecek merkeze ulaşımda zorluk yaşayabilmekte, bu durum tedavinin yapılmamasına veya eksik bırakılmasına sebep olabilmektedir (17). Bu sebeplerden ötürü intramuskuler yol dışında kullanılabilen, oral veya nazal replasman tedavisi gündeme gelmektedir (22).

Bu çalışmanın amacı oral yoldan verilen B12 vitamini replasmanının intramüsküler yol ile yapılan replasman kadar etkin olup olmadığını belirlemektir. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, saptanabilen B12 vitamini eksikliği risk faktörleri tanımlanacaktır.

Materyal ve Metod

Araştırmanın yeri ve katılımcıların özellikleri

Çalışma, Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi (ANEAH) Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonunun 24/07/2013 tarih ve 2013 – 646 sayılı kararı ile yapılmaya başlandı. ANEAH 3. Dahiliye polikliniğine Mayıs–Ekim 2012 tarihleri arasında başvuran ve herhangi bir sebeple bakılan B12 vitamini düzeyi 50–193 pg/ml aralığında saptanan hastalar hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı. B12 vitamini düzeyi belirtilen aralıkta olan ve oral veya intramüsküler replasman başlanan ve 1 ay sonra kontrole gelen hastalar yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve ilaç kullanım ayrımı olmadan çalışmaya alındı.

İlk başvuruda B12 replasmanı alan hastalar, ciddi nörolojik yakınması olanlar (dorsal kök tutulumuna bağlı duyu kusuru vb.), eşlik eden folik asit düzey düşüklüğünün var olması, malabsorbsiyona sebep olan hastalık/durum varlığı (jejunum/ileum rezeksiyonu, Çölyak hastalığı vb) B12 vitamini replasmanına hipersensitivite olması, hemofili veya benzeri kanama diyatezine sebep olan hastalıkların varlığı veya kontrolde hastanın tedaviyi düzenli almadığını belirtmesi durumunda çalışmadan dışlanmışlardır. Kriterlere uyan toplam 102 hasta taranmıştır. Hastaların 56 tanesi oral B12 replasman tedavisi alırken 46 tanesi intramüsküler B12 replasman tedavisi almakta idi.

Prosedür

Hastaların yaş, cinsiyet, kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ilk başvuruda bakılan beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, ortalama eritrosit volümü, platelet sayısı, laktik dehidrojenaz enzim düzeyi, folik asit ve B12 vitamini düzeyleri ile 1 ay sonra bakılan beyaz küre sayısı, hemoglobin düzeyi, ortalama eritrosit volümü, platelet sayısı, laktik dehidrojenaz enzim düzeyi ve B12 vitamini düzeyleri kaydedildi.

Verilerin değerlendirilmesi

Vaka verileri değerlendirilirken "SPSS for Windows 20,0" paket programı kullanıldı. Verilerin standart sapma ve ortama değerleri belirlendi. p<0,05 olması anlamlılık kabul edildi. Mann-Whitney U testi, Pearson Korelasyon Analizi ve ki-kare testi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 69'u kadın, 39'u erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ortalaması 47±15,26 olarak bulundu. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir. Çalışmaya alınan hastaların kronik hastalık dağılımları tablo 2'de gösterilmektedir. B12 vitamini eksikliği yapan ilaç kullanımına bakıldığında metformin 22 vaka tarafından proton pompa inhibitörü ise 12 hasta tarafından kullanılmakta idi. Oral tedavi kolunda 13 hasta metformin, 6 hasta proton pompa inhibiörü kullanmakta iken intramüsküler tedavi kullanan hastaların 9 tanesi metformin ve 6 hasta proton pompa inhibitörü kullanmakta idi.

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımlarının karşılaştırılması

	Tüm vakalar (n=102)	Oral tedavi grubu (n=56)	İntramüsküler tedavi grubu (n=46)	P değeri
Yaş	47,6±15,26	47,53 ± 13,39	47,53 ± 16,76	>0,05
Cinsiyet (kadın / erkek)	63/39	33/23	30/16	>0,05

Çalışmaya alınan hastaların ortalama B12 vitamini düzeyi 154,88±30,8 pg/ml olarak tespit edildi. Oral tedavi grubunda ortalama B12 vitamini düzeyi 153,83±31,24 pg/ml iken intramüsküler tedavi grubunda 156,17±30,54 pg/ml olarak tespit edildi. (p>0,05) Tedavi sonrası ortalama B12 vitamini düzeyi 375,18±24,43 pg/ml olarak tespit edildi. Oral tedavi grubunda tedavi sonrası kontrol B12 vitamini düzeyi 405,89±300,29 pg/ml, intramüsküler tedavi grubunda ise 339,13±150,58 pg/ml olarak tespit edildi. Tüm hastalarda anlamlı B12 vitamini düzey yükselmesi sağlandığı tespit edildi (p<0,001). Oral ve intramüsküler tedavi gruplarında meydana gelen B12 vitamini düzey artışları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Tablo 3 hastaların başlangıç ve kontrol laboratuvar değerlerinin değişimlerini göstermektedir. Çalışmaya alınan hastaların %92,15'inde B12 vitamini düzeyinin normal aralığa geldiği %98,03 hastada B12 vitamini düzeyinde artış olduğu görüldü. Bu oranlar oral tedavi grubunda sırasıyla %91,07 ve %98,21, intramüsküler tedavi grubunda sırasıyla %93,47 ve % 97,82 olarak tespit edildi.

Tablo 2. Gruplara göre kronik hastalık dağılımları

	Tüm vakalar		Oral tedavi grubu		İntramüsküler tedavi grubu	
	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%	Hasta sayısı	%
Hipotiroidi	9	8,82	4	7,14	5	10,86
Diabetes Mellitus	25	24,5	15	26,78	10	21,73
Hipertansiyon	23	22,54	15	26,78	8	17,39
Gastrik / Peptik Ülser	13	12,74	8	14,28	5	10,86
Hiperlipidemi	9	8,82	8	14,28	1	2,17
Kronik Böbrek Hastalığı	1	0,98	1	1,78	0	0
Demir Eksikliği	15	15,68	7	12,5	8	17,39
Hipertirodi	1	0,98	1	1,78	0	0
Psöriazis	2	1,96	1	1,78	1	2,17
Malignite	3	2,94	2	3,57	1	2,17
Trombofili	1	0,98	1	1,78	0	0
Astım	1	0,98	1	1,78	0	0
Depresyon	2	1,96	0	0	2	4,34
Koroner Arter Hastalığı	1	0,98	0	0	1	2,17
Veritgo	1	0,98	0	0	1	2,17
Behçet Hastalığı	1	0,98	0	0	1	2,17
Kronik Hastalık Yok	30	29,41	16	28,57	14	30,43

B12 vitamini eksikliği ile yaş arasında korelasyon analizi yapıldığında yaş ile eksikliğin derinliğinde artma olduğu ancak tedavi cevabının yaş ile korelasyon göstermediği tespit edildi.

Metformin kullanan oral ve intramüsküler tedavi gruplarında bulunan hastalar B12 vitamini düzey artışı açısından karşılaştırıldığında oral tedavi grubunda ortanca B12 vitamini düzey artışı 109,5 pg/ml, intramüsküler tedavi grubunda 153 pg/ml olarak saptandı (p>0,05).

Proton pompa inhibitörü kullanan oral ve intramüsküler tedavi kollarında bulunan hastalar B12 vitamini düzey artışı açısından karşılaştırıldığında oral tedavi grubunda ortanca B12 vitamini düzey artışı 152,5 pg/ml, intramüsküler tedavi grubunda 171,3 pg/ml olarak saptandı (p>0,05).

Tartışma

Multisistemik sorunlara yol açabilen B12 vitamini eksikliğinin toplumda görülme sıklığının yüksek olmasının yanı sıra, yaşlıların eksiklik gelişimi açısından daha riskli olduğu belirtilmektedir (23). Eksiklik sebepleri; gastrointestinal sebepler, diyet, ilaç etkileşimi ve herediter sebeplere bağlı

gelişen eksiklikler olarak kabaca sınıflandırılabilir (20). Eksiklik gelişmesi durumunda sıklıkla intramüsküler enjeksiyon ile replasman tedavisi yapılmaktadır (18). Ancak bu tedavi için hastalar bir sağlık kuruluşuna başvurmak zorunda kalmakta ve intramüsküler enjeksiyonun riskleri ile karşı karşıya kalmaktadırlar (17,18). Değişik sebeplerden ötürü hastalar intramüsküler tedavi uygulanabilecek merkeze ulaşımda zorluk yaşayabilmekte, bu durum tedavinin yapılmamasına veya eksik bırakılmasına sebep olabilmektedir (19). Bu sebeplerden nedeni ile oral replasman tedavisi gündeme gelmektedir.

Tablo 3. Hastaların başlangıç ve tedavi sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Tüm vakalar (n=102)			Oral tedavi grubu (n=56)			İntramüsküler tedavi grubu (n=46)		
	Başlangıç	Kontrol	p değeri	Başlangıç	Kontrol	p değeri	Başlangıç	Kontrol	p değeri
Beyaz Küre **Sayısı** ($X10^3$/mililitre)	7,49± 2,11	7,44± 1,60	>0,05	7,44 ± 1,95	7,65 ± 1,49	>0,05	7,56 ± 2,31	7,25 ± 1,71	>0,05
Hemoglobin (gram/desilitre)	13,81 ± 1,76	13,92 ± 1,45	>0,05	14,09 ± 1,57	14,12 ± 1,34	>0,05	13,47 ± 1,93	13,71 ± 1,55	>0,05
Ortalama Eritrosit volümü (fl)	85,37 ± 6,25	85,03 ± 4,43	>0,05	86,01 ± 5,51	85,66 ± 3,34	>0,05	84,58 ± 7,03	84,29 ± 5,33	>0,05
Platelet **sayısı** ($X10^3$/mililitre)	275 ± 71	279 ± 62	>0,05	271 ± 76	282±63	>0,05	279 ± 64	276±61	>0,05
LDH (ünite/litre)	298,87 ± 67,92	277,50 ± 75,69	>0,05	302,76 ± 63,64	270,58 ± 70,24	>0,05	291,96 ± 75,52	289 ± 86,32	>0,05
B12 Vitamin düzeyi (pikogram/mililitre)	154,88 ± 30,80	375,18 ± 24,43	<0,001	153,83 ± 31,24	405,89 ± 300,29	<0,001	156,17 ± 30,54	339,13 ± 150,58	<0,001

2000 µg/gün oral vitamini B12 replasmanı ile intramüsküler replasmana göre daha yüksek B12 vitamini kan düzeyi artışı sağlanabilmekte ve hematolojik ve nörolojik parametrelerde düzelme sağlanmaktadır (11). Bu yüzden oral alıma engel durumu olmayan hastalarda oral yol ile B12 vitamini replasmanı yapılabilmekte (24); ancak megaloblastik anemisi olan hastalarda oral replasman tedavisi ile yanıt daha yavaş olabilmektedir (25). Hastalarda 50 ila 2000 µg/gün aralığında değişen dozlarla uygulanan oral B12 replasmanı ile plaseboya göre anlamlı düzey artışı sağlanabilmektedir (25). Buna karşın, hangi doz ile ne kadar süre tedavi verileceği ile ilgili net veri bulunmamaktadır. Yaptığımız bu çalışmada %92,15 hastada B12 vitamini düzeyinin replasman tedavisi ile normal aralığa geldiği, % 98,03 hastada B12 vitamini düzeyinde artış olduğunu tespit etmemiz daha önce yapılan oral B12 vitamini replasmanı çalışmaları ile uyumlu olarak yorumlanabilir. İlioplasti yapılan hastalarda oral vitamini B12 replasmanı ile geç dönemde bile olsa anlamlı B12 yüksekliği saptanabilmesi ve pernisyöz anemili hastalarda 250 µg/gün oral vitamini B12 replasman dozu ile 1 ay sonunda tüm hastalarda B12 vitamini düzeyinde artış olması, B12 vitamininin intestinal emilimi için bilinen klasik intrinsik faktör yolağı dışında yolaklar olabileceğini akla getirmekte ve bu yolaklar sayesinde oral tedavinin eksiklik durumunda kullanılabileceği sonucunun ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (23,26). Yaptığımız çalışmada B12 eksiklik düzey düşüklüğünden bağımsız olarak oral vitamini B12 replasmanı ile hastalarda başlangıç B12 vitamin düzeylerine göre anlamlı yükselme sağlanması litaratürde var olan çalışmalar ile benzerdir.

Metformin kullanan hastalarda B12 vitamini eksikliği gelişme riski %22-29 aralığındadır (22,27). Sublingual ve intramüsküler B12 replasman tedavisi metformin kullanan tip 2 diyabetli hastalarda tedavide kullanılabilir (22). Benzer şekilde çalışmamızda metformin kullanan hastalarda oral ve intramüsküler replasman tedavisi ile benzer B12 vitamini düzey artışı sağlanmıştır. Ancak intramüsküler tedavi ile istatistiksel olarak fark olmasa bile, daha fazla düzey artışı olması, kalsiyum aracılı B12 vitamini emilimini bozduğu bilinen metformini kullanan hastalarda, oral replasman dozu ve süresi ile ilgili yeni kontrollü çalışmaların yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

B12 vitaminin mide asidi etkisi ile besinlerden serbestleşmesinde azalmaya yol açabilen ve özellikle yaşlılarda bakteriyel aşırı çoğalamaya bağlı olarak B12 vitamini eksikliğine sebep olabilen proton pompa inhibitörü kullanımı olan hastalarda oral vitamin B12 replasmanı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak bu çalışmada az vaka sayısına rağmen oral B12 replasmanı ile sağlanan 152,5 pg/ml B12 vitamini düzey artışı proton pompa inhibitörü kullanan hastalarda oral tedavinin akla getirilebileceği sonucu yaratmaktadır. Konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etyoloji ne olursa olsun oral vitamin B12 replasmanı ile hematolojik ve nörolojik iyileşme sağlanabilmektedir (18). Bu çalışma ile de 1000 µg/gün oral vitamin B12 replasman tedavisi ile benzer sonuçlara ulaşılmış olsa bile, bu çalışmada hastaların sadece vitamin B12 kan düzeylerinin düşük olması, hematolojik tutulum görülmemiş olması (5,13), retrospektif yapısından dolayı nörolojik defisit varlığının ve hastaların tedavi uyumlarının değerlendirilememesi, eksikliğin homosistein ve metil malonik asit bakılarak doğrulanmamış olması, uzun dönem takip ile ilgili verilerin olmaması çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmakta ve oral tedavi B12 vitamini eksikliği tespit edilen hastalarda intramüsküler tedavinin alternatifidir sonucuna ulaşmayı engellemektedir.

Sonuç olarak, toplumda sık görülen ve yaş ile görülme sıklığı artan, tedavi edilmediği durumda ciddi hematolojik, nörolojik ve kognitif bozukluklara yol açan B12 vitamini eksikliğinin tedavisinde oral replasman tedavisinin kullanılabile-

ceği düşünülmektedir. Ancak doz, replasman süresi, verilebilecek hasta gruplarının tanımlanacağı, daha geniş kapsamlı, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onam: Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi (ANEAH) Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonunun 24/07/2013 tarih ve 2013 – 646 sayılı kararı

Kaynaklar

1. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. Neurology. 1995;45(8):1435-1440.
2. Sullivan LW, Herberty V. Studies on the minimal daily requirement for vitamin B12 hematopoietic responses to 0.1 micrograms of cyanocobalamin or coenzyme B12 and comparison of their reletive potency. N Engl J Med. 1965;272:340-346.
3. Tefferi A, Pruthi RK. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Mayo Clin Proc. 1994; 69(2):181-186.
4. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. FASEB J. 1993;7(14):1344-1353.
5. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. Mayo Clin Proc. 1994;69(2):144-150.
6.Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. N Engl J Med. 1997;337(20):1441-1448.
7.Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood. 2008;112(6):2214-2221.
8. Andrès E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med. 2000;160(13):2061-2062.
9. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004;171(3):251-259.
10. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM. 2009;102(1):17-28.
11. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N.Engl J Med. 1988;318(26):1720-1728.
12. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl L, Lücking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65(6):822-827.
13. Dhonukshe-Rutten RA, Lips M, de Jong N, Chin A Paw M, Hiddink G, van Dusseldorp M, et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. J Nutr. 2003; 133(3):801-807.
14. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med. 1994;96(3):239-246.
15. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. Am J Hematol. 1990;34(2):99-107.
16. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. Am J Med Sci. 1994;308(5):276-283.
17. Stabler SP. Clinical Practice.Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med 2013;368(2):149-160.
18. Green R. Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor. Ann Intern Med. 1996;124(5):509-511.
19. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood. 1990;76(5):871-881.
20. Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. Blood. 2005;105(3):978-1137.
21. Hvas AM, Ellegaard J, Nexø E. Increased plasma methylmalonic acid level does not predict clinical manifestations of vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med. 2001;161(12):1534-1541.
22. Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia?. JAMA. 1991;265(1):96-97.
23. Solomon LR. Oral vitamin B12 therapy: cautionary note. Blood. 2004;103(7):2863.
24. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoafnagels W, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. Arch Intern Med. 2005;165(10):1167-1172.
25. Kuzminski AM, Del Giacco EJ. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood. 1998;92(4):1191-1198.
26. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. Family Practice. 2006;23(3):279-285.
27. Delpre G, Stark P, Niv Y. Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. Lancet. 1999;354(9180):740-741.
28. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. Gastroenterology. 1997;113(2):430-433.
29. Kondo H. Haematological effects of oral cobalamin preparations on patients with megaloblastic anaemia. Acta Haematol. 1998;99:200-205
30. Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P, et al. Oral vitamin B12 can change our practice. Postgrad Med J. 2003;79:218-220.
31. Favrat B, Vaucher P, Herzig L, Burnand B, Ali G, Boulat O, et al. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial. BMJ Family Practice. 2011;12:2.
32. Brian A,VanderBrink BA, Cain MP, King S, Meldrum K, et al. İs oral vtamin B12 therapy effective for vitamin B12 deficiency in patients with plior ileocystoplasty?. The Journal Of Urology. 2010;184(4S):1781-1785.
33. Andres A, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M, Vogel T, et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food- cobalamin malabsorption: A study of 30 patients. Clin. Lab. Haem. 2003;25(3):161-166
34. Verhaeverbeke I, Mets T, Mulkens K, Vandewoude M. Normalization of low vitamin B12 serum levels in older people by oral treatment. J Am Geriatr Soc. 1997;45(1):124-125.
35. DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with noninsülin dependent diabetes mellitus The Multicenter Metformin Study Group. N Eng J Med. 1995;333(9):541-549.
36. De-Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency:randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010;340:c2181.
37. Ting R, Szeto C. Chan M, Ma K, Chow K. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med. 2006;166(18):1975-1979.
38. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S, Weatherall M, Krebs J. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. N Z Med J. 2016;129(1436):67-75.

Araştırma Makalesi / Research Article

Toplumumuzda Sünnet Cerrahi Bir Operasyon Olarak Kabul Ediliyor mu?

Does Circumcision Accepted as a Surgical Operation in Our Society?

Tülin ÖZTAŞ [1], Muhammet ASENA [2]

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilimdalı. Diyarbakır/Türkiye.
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı. Diyarbakır/Türkiye

Öz.

Amaç: Sünnet, doğru zamanda, doğru yerde ve hekimler tarafından yapılması gereken cerrahi bir işlemdir. Çalışmanın amacı ailelerin sünnet konusundaki yaklaşımını ve bilgi düzeyini değerlendirmektir.
Materyal ve Metod: Bu çalışma erkek çocuğu olan 498 ebeveyn ile gerçekleştirildi. Çalışma ailelerin sünnet konusundaki yaklaşımlarını ve bilgi düzeyini değerlendiren iki bölümden oluşan anket şeklinde yapıldı.
Bulgular: Katılımcıların %75'i inançları gereği sünnetin zorunlu olduğunu düşünüyordu. Ailelerin %74'ü sünnetin idrar yolu infeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu düşündüğünü belirtti. Katılımcıların %60'ı sünnetin basit bir işlem olduğunu, herhangi bir komplikasyonu olmadığını düşünüyordu. Ailelerin %60'ı anne-baba'nın sünnet karar verdiğini belirtti. Çalışmaya katılan ailelerin %33,6'sı yeni doğan döneminde sünnet yaptırdığını ifade etti. Katılımcıların %80,8'i hastanede sünnet yaptırdığını belirtti. Katılımcıların %75'i daha hijyenik koşullarda yapıldığı için hastanede sünnet yaptırdığını belirtti. Ailelerin %17'si kadın doktora sünnet yaptırmak istemediğini bildirdi. Katılımcıların %25'inin sünnet ile ilgili sağlık çalışanlarından bilgi aldığını ve ailelerin %77'si bilgilendirme sonrası sünnet ile ilgili kararının değişebileceğini belirtti.
Sonuç: Çalışmamızda ailelerin azımsanmayacak oranda sünnetin faydaları ve komplikasyonlarının farkında olmadığı, sünneti cerrahi işlem olarak kabul etmediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sünnet, Çocuk, İnanç, Fayda, Komplikasyon.

Abstract

Background: Circumcision is a surgical procedure that must be done at the right time, in the right place and by the doctors. Aim of this study is to evaluate the approach and the knowledge of the families towards circumcision.
Materials and Methods: This study is conducted with 498 families with male children. Study is conducted as a survey that is composed of two section, which evaluated the approach and knowledge of the families towards circumcision.
Results: %75 of the attendees was thinking that circumcision is an obligation of their belief. %74 of the families were thinking that circumcision is protective against urinary tract infection, %60 of the attendees were thinking that circumcision is a simple procedure that has no complication. Furthermore, %60 of the families had either of the parents as authority for decision. % 33,6 of the families attended to the study pointed out that they performed the procedure at newborn era. % 80,8 of the attendees stated that they prefer hospital as procedure place. %75 of the families that prefer the hospital as operation place stated that they choose hospital because of hygiene. 17% of the families reported that they did not want to have a female doctor circumcised. %25 of the attendees stated that they took information from medical personnel and %77 of these families that their opinions about the procedure might change after briefing.
Conclusions: Findings of the study conclude that a significant level of the families do not consider circumcision as a surgical operation, as well as they are not aware of the benefits and complications of the circumcision.

Key words: Circumcision, Children, Belief, Benefit, Complication.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Tülin ÖZTAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziyaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahi Anabilimdalı.
Diyarbakır/Türkiye

Telefon no:05062358573
Fax:0412 2510060
e mail: tulinoztas@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 06.11.2019

Kabul tarihi / Accepted: 21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.643666

Giriş

Sünnet doğru zamanda, doğru yerde ve hekimler tarafından yapılması gereken cerrahi bir işlemdir. Tüm cerrahi işlemlerde olduğu gibi sünnet sonrası da çeşitli komplikasyonlar görülebilir (1). Eğitimi olmayan insanlar tarafından sünnet yapılması komplikasyon oranını artırmaktadır. Sünnetin yapılma yaşı sünnet sonrası kaygı, davranış bozuklukları gibi istenmeyen durumların gelişmesinde rol oynamaktadır (2). Genellikle inanç ve geleneksel nedenlerle yapılsa da sünnetin idrar yolu infeksiyonunu, penis kanserini ve cinsel yolla bulaşan hastalıkları önlediği bilinmektedir (3). Çalışmanın amacı ailelerin sünnet konusundaki yaklaşımını ve bilgi düzeyini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışma Eylül-Ekim 2019 tarihinde hastanemiz çocuk cerrahisi ve çocuk polikliniğine başvuran erkek çocuğu olan ebeveynler ile gerçekleştirildi. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (27.09.2019/ no:335).

Ailelerin sünnet konusundaki yaklaşımlarını ve bilgi düzeyini değerlendirmek için anket formu oluşturuldu. Form iki bölüm olarak düzenlendi. İlk bölümde sünnetin faydalı olup olmadığı, sünnet yapılma nedeni, faydası, risklerinin neler olduğu, ailelerin sünneti ile ilgili sağlık personelinden bilgi almak isteyip istemedikleri sorgulandı. İkinci bölümde ailelerin eğitim düzeyi, ailede sünnet kararını kimin verdiği, hangi yaşta ve nerede sünnet yaptırmayı tercih ettiği, hastanede sünnet yaptırma nedenleri, sünneti yapanın kadın veya erkek olmasının önemli olup olmadığı, sağlık personelinden bilgi alınıp alınmadığı, sağlık personeli ile görüşmenin sünnet kararını değiştirip değiştirmediği soruldu. Anket sonuçları araştırmayı yapan hekimler tarafından değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 0-7 yaş aralığında erkek çocuğu olan 600 aile davet edildi. Ailelerin 550'si anket formunu doldurdu ancak formların 52'sinde veri eksikliği olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 498 anket formu değerlendirildi. Anket soruları ve yanıtları tablo şeklinde sunuldu (Tablo 1).

Katılımcıların %50'si sünnetin faydalı olduğunu düşünürken, %75'i inançları gereği zorunlu olduğunu düşünüyordu. Ailelerin %74'ü sünnetin idrar yolu infeksiyonuna karşı koruyucu olduğunu, %20'si idrar yapmayı kolaylaştırdığını, %3'ü penis kanserine ve %3'ü cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı koruyucu olduğunu düşündüğünü belirtti. Sünnet yaptırma nedenleri sorgulandığında çalışmaya katılan ailelerin %77,7'si inançlarından dolayı, %17,5'i enfeksiyona karşı koruyucu olduğu için, %4,8'i çocuğu idrar yapmada zorlandığı için sünnet yaptırdığını belirtti. Katılımcıların %88,4'ü sünnetin faydası ve riskleri ile ilgili sağlık personelinden bilgi almak istediğini belirtti. Çalışmaya katılan ailelerin %60'ı sünnetin basit bir işlem olduğunu, herhangi bir komplikasyonu olmadığını düşünüyordu.

Çalışmaya katılan annelerin %5,4'ünün okuma yazması yoktu, %73'ü ilkokul, %6,8'i ortaokul, %11,8'si lise, %3'ü üniversite mezunuydu. Babaların %2'sinin okuma yazması yoktu, %72,2'si ilkokul, %3,8'sı ortaokul, %17,4'ü lise, %4,6'sı üniversite mezunuydu.

Tablo 1. Ailelerin sünnet yaklaşımını ve bilgi düzeyini belirmek için anket soruları ve cevapları

No Anket sorusu	**Aile sayı** (%)
1. Sünnet gerekli mi?	
Evet	374 (75)
Hayır	124 (25)
2. **Sünnet faydalı mı ?**	
Evet	249 (50)
Hayır	249 (50)
3. **Sünnet yaptırma nedenleri?**	
İnanç	386 (77,7)
İdrar yolu enfeksiyonuna karşı koruma	88 (17,5)
İdrar yapmada zorlanma	24 (4.8)
4 . **Sünnetin faydaları nelerdir?**	
İdrar yolu enfeksiyonuna karşı koruma	364 (74)
İdrar yapmayı kolaylaştırma	104 (20)
Cinsel yolla bulaşan hastalıkları önleme	15 (3)
Penis kanserini önleme	15 (3)
5**. Sünnetin komplikasyonu var mıdır?**	
Evet	199 (40)
Hayır	299 (60)
6. **Sağlık çalışanından bilgi almak istermisiniz?**	
Evet	439 (88)
Hayır	59 (12)
7. **Anne eğitim** düzeyi	
Okuma yazma yok	27 (5.4)
İlkokul	364 (73)
Otaokul	34 (6.8)
Lise	58 (11.8)
Üniversite	15 (3)
8. **Baba eğitim düzeyi**	
Okuma yazma yok	10 (2)
İlkokul	359 (72.2)
Otaokul	19 (3.8)
Lise	87 (17.4)
Üniversite	23(4.6)
9. **Sünnet kararını veren kimdir?**	
Anne – baba	299 (60)
Baba	115 (23)
Dede-nine	84 (17)
10. **Sünnet yaptırma yaşı?**	
0-1 Ay	168 (33.7)
1-12 ay	253 (50.8)
3-6 yaş	77(15.5)
11. Sün**net nerde yaptırmayı tercih edersiniz**	
Hastane	402 (80.8)
Sağlık kabini	60 (12)
Ev	36 (7.2)
12. **Hastanede sünnet yapılma nedenleri**	
Hijyenik koşullar	374 (75)
Çabuk iyileşme	79 (16)
Peniste şekil bozukluğu	45 (9)
13. **Sünneti yapanın erkek veya kadın olması önemli mi?**	
Evet	85(17)
Hayır	413(83)
14. **Sağlık çalışanından bilgi aldınız mı?**	
Evet	125(25)
Hayır	373(75)
15. **Sağlık çalışanından bilgi almak kararınızı etkiler mi?**	
Evet	384(77)
Hayır	114(23)

Sünnet kararını kimin verdiği sorulduğunda ailelerin %60'ı anne-baba, %23'ü dede veya nine, %17'si babanın karar verdiğini ifade etti. Çalışmaya katılan ailelerin %33,6'sı yeni doğan döneminde, %50,8'i ilk bir yıl içinde ve %15,6'sı okul öncesi dönemde (2-6yaş) sünnet yaptırmayı tercih ettiğini ifade etti. Katılımcıların %80,8'i hastanede sünnet yaptırdığını, %12'si sağlık kabininde, %7,2'si evde sünnet yaptırdığını belirtti. Hastanede sünnet yaptırma nedenleri sorulduğunda ailelerin %75'i daha hijyenik koşullarda yapıldığını ve enfeksiyon riskinin daha az olduğunu, %16'sı daha çabuk iyileştiği için, %9'u peniste şekil bozukluğu olduğu için hastaneyi tercih ettiğini belirtti. Katılımcıların %25'inin sünnet ile ilgili sağlık çalışanlarından bilgi aldığı saptandı. Ailelerin %17'si kadın doktora sünnet yaptırmak istemediğini bildirdi. Sağlık çalışanları ile görüşme sonrası ailelerin %77'si sünnet ile ilgili kararının değişebileceğini belirtti.

Tartışma

Sünnet en sık yapılan cerrahi işlem olmasına rağmen gerekli olup olmadığı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Sünnetsiz çocuklarda sünnet derisi ile mukoza arasında debris veya idrar birikmesi sonucu parafimozis ve rekürren balanit geliştiği ve bu çocukların idrar yapmada güçlük çektiği belirtilmiştir. Sünnet yapılan çocuklarda bu enfeksiyonların daha az görüldüğü raporlanmıştır (4). Çalışmamızda aileler (%4) bebeğin sünnet yaptırmadan önce idrar yapmada zorlandığını ve huzursuz olduğunu sünnet sonrası ağlamalarının azaldığını ifade etti. İlk üç ayda yapılan sünnetlerin üriner sistem enfeksiyonunu on kat azalttığı bildirilmiştir (2). Yapılan bir çalışmada antenetal tanı almış komplike üriner sistem anomalisi olan çocuklarda üriner sistem enfeksiyonunu önlemek için sünnet önerildiği belirtilmiştir (5,6). Çalışmamızda da yenidoğan döneminde sünnet yaptırma nedenlerinden biri üriner sistem anomalisi olmasıydı. Sünnetin penis kanserine karşı koruyucu olduğu ve cinsel yolla bulaşan hastalıkları (HIV, HPV, HSV2) azalttığı raporlanmıştır (5-7). Çalışmamızda katılımcıların sünnetin faydaları ile ilgili yeterince bilgi sahibi olmadığı saptandı. Ailelerin bilgilendirilmesi konusunda çocuk sağlığı, çocuk cerrahisi ve üroloji uzmanlarının yanı sıra birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışan hekimlere de büyük sorumluluklar düşmektedir.

Sünnet küçük cerrahi bir işlemdir ve potansiyel riskler taşımaktadır (5). Sünnet sonrası komplikasyon oranı yenidoğanlarda %0,2 olarak belirtilmiş ancak yaş arttıkça bu oranında arttığı ve ilk bir yaş içinde yapılan sünnetlerde %0.4 olduğu bildirilmiştir (8-10). En sık görülen komplikasyonlar kanama ve enfeksiyon olup daha az oranda sünnet derisinin az veya çok kesilmesine bağlı estetik olmayan görünüm, nadir olarak glansın amputasyonu, nekrotizan fasiit, sepsis, menenjit gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar bildirilmiştir (1). Çalışmamızda katılımcıların %60'nın sünnet sonrası oluşabilecek komplikasyonlarla ilgili bilgisi yoktu. Aileler sünneti ciddi ve faydalı bir operasyon olmaktan ziyade basit, herhangi bir riski olmayan bir gelenek olarak algılamaktaydı. Ailelerin %20'si sünnetin doktor tarafından ve hastanede yapılmasının önemli olmadığını düşünüyorlardı. Katılımcıların %17'si ise sünnetin dini bir zorunluluk olduğunu ve erkeklerin yapması gerektiğini belirtmişti. Bu nedenle kadın doktor yerine, evde veya sağlık kabininde eğitimsiz kişilere sünnet yaptırmayı tercih etmişlerdi. Sünnet ile ilgili bilgilendirmenin sünnet kararına etkili faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür. Binner ve ark yaptığı çalışmada sünnetin tıbbi endikasyonları, olası riskleri ile ilgili bilgilendirme öncesi ve sonrası yapılan anketlerde ailelerin bilgilendirilmesinin yenidoğan sünneti yaptırma kararına etkisinin olmadığı raporlanmıştır (11). Başka bir çalışmada ise sünnet ile ilgili bilgi verilmesinin sünnet kararında nadiren etkili olduğu raporlanmıştır (12). Bisono ve ark yaptığı çalışmada sünnet kararını sağlık personelinin bilgilendirmesinin etkilediği belirtilirken, Ahaghotu ve ark yaptığı çalışmada sadece %20 katılımcının doktor tavsiyesinden etkilendiği bildirilmiştir (4,13). Çalışmamızda da aileler (%77.8) sünnet ile ilgili bilgilendirilmenin kararlarını değiştireceğini belirtmişlerdir. Toplumun bilinçlendirilmesi, sünnetin cerrahi bir işlem olduğu ve yapanın cinsiyetinin önemli olmadığının anlatılması ile eğitimsiz kişilerin sünnet yapması ve dolayısıyla olası komplikasyonlar büyük oranda azaltılabilir.

Irk, etnik köken, inanç, kültür, ailesel gelenekler, sağlık hizmetlerine erişim sünnet yaptırma kararında rol oynayan faktörlerdendir (4,14). Sünnetin en sık penisin daha kolay temizlenmesi ve hijyen nedeniyle yapıldığı bildirilmiştir (15). Sünnet kararını vermede geleneklerin büyük rolü olduğu ve babanın sünnetli olmasının yenidoğan sünnetinin yapılmasında en önemli etken olduğu raporlanmıştır (16). Ahaghotu ve ark yaptığı çalışmada inançların sünnet kararı verilmesinde büyük bir rolü olmadığı raporlanmıştır (4). Çalışmamızda olduğu gibi sünnetin dini uygulamalar ve kültürel nedenlerle yapıldığı, nadiren idrar yolu enfeksiyonunu ve cinsel yolla bulaşan hastalıkları azaltmak için sünnet yapıldığı belirtilmiştir (7).

Sünnet kararını vermede annelerin babalardan daha fazla rol oynadığı raporlanmıştır (4). Adler ve ar yaptığı çalışmada ise %50 oranında anne ve baba birlikte, %30 oranında anne sünnet kararını veriyordu (17). Çalışmamızda çoğunlukla anne baba birlikte karar verdiklerini belirtmişlerdi Annenin tek başına sünnet kararı vermediği belirlendi. Bu durumun ataerkil aile yapısından kaynaklandığı düşünülebilir.

İdeal sünnet yapılma yaşı da çok tartışılan konularından biridir. Yapılan çalışmalarda daha hızlı iyileşme ve daha az komplikasyon gelişmesi nedeniyle yenidoğan döneminde sünnet yapılması önerilmektedir (18,19). İki yaşından küçük çocuklarda yapılan sünnetin idrar yolu enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (2). Sünnet için en uy-

gun zamanın yenidoğan dönemi olduğu, bu dönemde yapılmazsa 7-10 yaş arasında yapılması önerilmiştir (3). 3-5 yaşında yapılan sünnetin çocuk tarafından bir saldırı olarak algılanabildiği ve çocuğun benliği üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (3). Çalışmamızda daha çabuk iyileştiği, ailesel bir gelenek olduğu, üriner sistem anomalisi nedeniyle doktor önerdiği için yenidoğan döneminde sünnet yapıldığı saptandı. İlk yaşta sünnet yapılma nedeni çocuğun olayın farkında olmaması ve sünnet sonrası bakımının daha kolay olduğunu düşünülmesiydi. Okul öncesi yapılma nedeni ise ekonomik sebepler nedeniyle daha önce yapılamamış olması, sünnetin ağrılı bir işlem olduğunun düşülmesi nedeniyle ertelenmesiydi. Çalışmamızda ailelerin sünnet yaşı ve sonrası oluşabilecek psikolojik etkilenmeler hakkında bilgileri yetersizdi.

Çalışmamızda ailelerin azımsanmayacak oranda sünnetin faydaları ve komplikasyonlarının farkında olmadığı, sünneti cerrahi işlem olarak kabul etmediği sonucuna varılmıştır. Sünnet genellikle inanç nedeniyle yaptırılsa da yapılma yaşı, faydaları, riskleri konusunda toplumun bilinçlendirilmesi sünnetin ciddi bir cerrahi operasyon olduğunun algılanmasında ve eğitimsiz kişilerin sünnet yapmasını önlemede büyük öneme sahiptir.

Etik Onam: Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alınmıştır. (27.09.2019/ no:335).

Kaynaklar

1. Bastos NJM, de Araújo JG Jr, de Almeida NMF, Passos BR, de Bessa J Jr. Fiqueiredo AA. Prospective randomized trial comparing dissection with Plastibell circumcision. Journal of Pediatric Urology 2010; 6(6):572-7.
2. Kestel M, Tarhan H, Şahin H. Erkek sünneti. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp dergisi. 2018;5(1):27-31.
3. Yavuz M, Demir T, Doğangün B. Sünnetin çocuk ruh sağlığı üzerine etkisi gözden geçirme çalışması. Türk Psikiyatri Dergisi. 2012; 23(1):63-70.
4. Ahaghotu C, Okafor H, Igiehon E, Gray E. Psychosocial factors ınfluence parental decision for circumcision in pediatric males of African American descent. J Natl Med Assoc. 2009;101:325-330.
5.Hutson JM. Circumcision: a surgeon's perspective. J Med Ethics 2004;30:238-240.
6. Kacker S, Frick KD, Gaydos CA, Tobian AAR. Costs and effectiveness of neonatal male circumcision. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(10):910-918.
7. Sansom SL, Prabhu VS, Hutchinson AB, An Q, Hall I, Shrestha RK et al. Cost-effectivenes of newborn circumcision in reducing lifetime HIV risk among US. Males. PLOS ONE 2010: 5 (1): e8723.
8. El Bcheraoui C, Zhang X, Cooper CS, Rose CE, Kilmarx PH, Chen RT. Rates of adverse events associated with male circumcision in U.S. medical settings, 2001 to 2010. JAMA Pediatrics. 2014; 168:625-634.
9. Srinivasan M, Hamvas C, Coplen D. Rates of Complications After Newborn Circumcision in a Well-Baby Nursery, Special Care Nursery, and Neonatal Intensive Care Unit. Clin Pediatr (Phila). 2015; 54:1185-91.
10. Hung YC, Chang DC, Westfal ML, Marks IH, Masiakos PT, Kelleher CM. A longitudinal population analysıs of cumulative risks of circumcision. J Surg Res. 2019;(233):111-117.
11. Binner SL, Mastrobattista JM, Day MC, Swaim LS, Monga M. Effect of Parental Education on Decision-Making About Neonatal Circumcision. South Med J. 2002: 95(4):457-461.
12. Mitchell TM, Beal C. Shared decision making for routine ınfant circumcision a pilot study. The journal of Perinatal Education. 2015;24(3):188-200.
13. Bisono GM, Simmons L, Volk RJ, Meyer D, Quinn TC, Rosenthal SL. Attitudes and Decision Making about Neonatal Male Circumcision in a Hispanic Population in New York City. Clin Pediatr (Phila). 2012;51(10): 956–963.
14. Harris VC, Links AR, Walsh J, Lee AH, Tunkel DE, Boss EF. A systematic review of race/ethnicity and parental treatment decision-making. Clin Pediatr (Phila). 2018;57:(12): 1453-1464.
15. Xu B, Goldman H. Newborn circumcision in Victoria, Australia: reasons and parental attitudes. ANZ Journal of Surgery. 2008 ;78(11):1019-22.
16. Bossio JA, Pukall CF, Steele S. A review of the current state of the male circumcision literature. The Journal of Sexual Medicine. 2014;11:2847-2864.
17. Adler R, Ottaway S, Gould S. Circumcision: we have heard from the experts; now let's hear from the parents. Pediatrics 2001;107(2):E20.
18. Morris B j, Bailis SA, Wiswell TE. Circumcision rates in the United states.Rising or falling? what effect might the new affirmative pediatric policy statement have. Mayo Clin Proc. 2014;89(5):677-686.
19. Banieghbal B. Optimal time for neonatal circumcision: an observation based study. Journal of Pediatric Urology . 2009:5;359-362.

Araştırma Makalesi / Research Article

Şanlıurfa'da Gebe Kadınların İlaç Kullanım Alışkanlıkları ve Etkileyen Faktörler

Drug Use Habits and the Effective Factors of Pregnant Women in Sanliurfa

Pınar Çağlar ALPTEKİN [1], Fatma KORUK [2]

1 Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Anabilim Dalı, Şanlıurfa
2 Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Öz.

Amaç: Çalışma, Şanlıurfa'da gebe kadınların ilaç kullanım alışkanlıklarını ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır. Materyal ve Metod: Tanımlayıcı tipte olan araştırmanın evrenini, Şanlıurfa'da bir eğitim araştırma hastanesinin kadın doğum polikliniklerine başvuran gebeler oluşturmuştur. Örnek büyüklüğü; konuyla ilgili çalışmalar dikkate alınarak tahmini orantı/oran/sıklık %27,8, hata sınırı %5 ve %95 güvenle yapılan hesaplamada 309 olarak hesaplanmıştır. Veriler, Tanımlayıcı Veri Toplama Formu aracılığı ile Şubat-Mayıs 2016 tarihleri arasında, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Araştırmada, Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan ve Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği'nden yazılı izin, çalışmaya katılmayı kabul eden gebe kadınlardan sözlü onam alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama ve standart sapma; tek değişkenli analizlerden Ki-kare testi kullanılmıştır.
Bulgular: Gebelerin %76,1'i gebeliği boyunca en az bir ilaç kullanmaktadır. Gebelerin %23,6'sının doktora danışmadan ilaç kullandığı ve bu ilaçlar içerisinde en fazla analjeziklerin (%21,4) olduğu belirlenmiştir. Gebelerin %74,4'ü doktordan ilaç hakkında bilgi istediğini, %63,8'i ilaçların prospektüsünü okuduğunu, %98,1'i ilacı doktorun önerdiği şekilde kullandığını, %57.6'sı ilacın kullanımında saat aralıklarına ve %74.1'i ilacın dozuna dikkat ettiğini, %64.4'ü evde bulunsun diye ilaç yazdırmadığını bildirmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede; gebelerin doktora danışmadan ilaç kullanım durumları ile sosyo-demografik özellikleri ve kronik hastalığı olma durumları açısından aralarında fark olmadığı belirlenmiştir (p>0.05).
Sonuç: Çalışma sonuçlarına göre, gebelerin çoğunluğunun doğru ilaç kullanım alışkanlığına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, gebelerde doğru ilaç kullanımının yaygınlaştırılması, gebelik izlemlerinde ilaç kullanım alışkanlıklarının da sorgulanması, gerekli durumlarda ilaç kullanımına yönelik gebe ve ailesine eğitim ve danışmanlık yapılması, hemşirelerin ilaç kullanımı konusunda bilgilerinin güncel tutulması ve konuya duyarlılıklarının artırılması önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: Gebe, İlaç, Hemşirelik.

Abstract

Background: The aim of the study was to determine the drug use habits and factors affecting pregnant women in Sanliurfa
Materials and Methods: The study was conducted in descriptive type. The population of this descriptive study was composed of the pregnant women who applied to the obstetrics and gynecology clinics of an educational research hospital in Sanliurfa. Sample size was calculated as 27.8%, error limit 5% and 309% in the calculation with 95% confidence. February- May 2016 through the descriptive data collection form, the data was collected using the face-to-face interview technique. In the study, written permission was obtained from Harran University Ethics Committee and General Secretariat of Public Hospitals Association and oral consent was obtained from pregnant women who agreed to participate in the study. In the evaluation of the data, percentage, mean and standard deviation from descriptive statistics and Chi-square test from univariate analyses were used.
Results: 76.1% of pregnant women use at least one drug during pregnancy. It was determined that 23.6% of the pregnant women used drugs without consulting the doctor and that they used the most analgesics (21.4%) within these drugs. 74.4% of pregnant women asked the doctor for information about the drug, 63.8% read the drug prospectus, 98.1% used the drug as recommended by the doctor, 57.6% of the drug use hours intervals and 74.1% of the drug dose attention, 64.4% of the drug to be found at home reported that they did not print. Statistical evaluation; it was determined that there was no difference between the drug use status and socio-demographic characteristics of the pregnant women and their chronic disease status without consulting the doctor (p>0.05).
Conclusions: According to the results of the study, it was found that the majority of pregnant women had the right drug habit. According to these results, the dissemination of right drug use in pregnant women, pregnancy monitoring drug use in questioning habits, if necessary, for drug use training and consultancy services to pregnant women and families, nurses be kept up to date information about drug use and have been proposed to increase the sensitivity of the topic.

Key words: Pregnant, Drug, Nursing.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Doç. Dr. Fatma KORUK
Harran Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Osmanbey Kampüsü
Merkezi Derslikler Binası 2. Kat
Haliliye / ŞANLIURFA

Telefon: (0542) 724 02 12
Fax: (0414) 318 32 03
e- mail: fgozukara18@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
22.10.2019

Kabul tarihi / Accepted:
21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.636080

**Bu çalışma Pınar Çağlar ALPTEKİN'in Yüksek lisans Tezinden üretilmiştir ve 19-21 Aralık 2019 tarihinde Ankara'da yapılan 6. Uluslararası 17. Ulusal Hemşirelik Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur.*

Giriş

Gebelikte ilaç kullanımı hem annenin hem de fetüsün sağlığını yakından ilgilendiren önemli bir konudur (1). Kullanılan ilaçlar, gebelikte değişen fizyoloji ve anatomi nedeniyle gebeye uygulanan tedavilerin farmakokinetiğini değiştirmekle beraber, birtakım tedavi edici ajanların tahmin edilenden daha fazla plasenta yoluyla fetüse geçerek teratojenik etki göstermesine neden olabilmektedir (2,3). Konjenital anomalilerin %4-6'sı kullanılan ilaçlara bağlı teratojenlerden, bebek ölümlerinin %20.0' si ise ilaç kullanımlarından kaynaklanmaktadır (4).

Yapılan çalışmalarda gebe kadınların %80.0' ninden fazlasına en az bir kez ilaç reçete edildiği, her geçen gün gebelikte ilaç kullanım oranlarının arttığı belirtilmektedir (1,5). Türkiye'de yapılan çalışmalarda, gebelerde ilaç kullanım sıklığının %27.8 (6) olduğu, yüksek riskli grupta yer alan ilaç kullanımının %9.8 (7) ve ilaç kullanımı nedeniyle sonlandırılan gebelik oranının %33.3 (8) olduğu belirtilmektedir.

Gebelikte kullanılan ilaçlar, gebelik durumunu bilmeden kullanılanlar, gebelikte kullanılması gerekenler (vitamin, mineral), kronik bir hastalığa sahip olup (diyabet, astım, hipo/hipertansiyon, imflamatuvar bağırsak hastalığı, epilepsi vb.) buna bağlı kullanılması gerekenler ve gebelikte oluşan yeni bir hastalık durumunun tedavisi için kullanılanlar olarak kategorize edilmektedir (1,5). Gebelikte ilaç maruziyetinin en sık karşılaşıldığı dönem gebeliğin bilinmediği dönemdir (9).

İlaç kullanımı, insan sağlığının korunması ve sürdürülmesinde etkili bir yöntemdir. Fakat kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmeyen ilaç kullanımı gerek insan sağlığının bozulmasına gerekse ekonomik ve sağlık işgücü gibi birçok değerin kaybına neden olabilmektedir (10). İlaç kullanan gebenin teratojenik risklerin değerlendirilebilmesi için verilerinin kayıt altına alınması, prenatal ve postpartum takiplerinin düzenli yapılması önemlidir (11-12).

Şanlıurfa doğurganlığın (toplam doğurganlık hızı 4.1) fazla olduğu, dolayısıyla gebe nüfusun yüksek olduğu bir ildir (13). Bu açıdan değerlendirildiğinde bu bölgede gebelerin ilaç kullanım alışkanlıklarının takip edilmesi anne bebek sağlığı açısından daha fazla önem kazanmaktadır. Bu nedenle çalışma, Şanlıurfa'da gebe kadınların ilaç kullanım alışkanlıklarını ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Araştırmanın Tipi

Araştırma tanımlayıcı tipte yapılmıştır.

Yürütüldüğü Tarih

Araştırma, Şubat 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Araştırmanın Evreni ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evrenini, Şanlıurfa'da bir eğitim araştırma hastanesinin kadın doğum polikliniklerine başvuran gebeler oluşturmuştur. Örnek büyüklüğü ise; Türkiye'de gebelerde ilaç kullanım sıklığının incelendiği çalışma (6) dikkate alınarak, tahmini orantı/oran/sıklık %27.8, hata sınırı %5 ve %95 güvenle yapılan hesaplamada 309 olarak hesaplanmıştır. Örneklemin tamamına ulaşılmıştır.

Verilerin Toplanması

Veriler, veri toplama formu aracılığıyla yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Veri toplama formu; sosyo-demografik özelliklerini (yaş, öğrenim düzeyi, ekonomik durum, çalışma durumu, eşinin öğrenim düzeyi, eşinin çalışma durumu, sosyal güvenceleri, evde en çok konuşulan dil, aile tipi, nerde yaşadıkları ve kronik bir hastalığın olup olmama durumunu) içeren 10 soru, doğurganlık özelliklerini (gebelik haftası, toplam gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı, gebeliğin planlı olup olmadığını, gebelikle ilgili yaşadığı problemleri) içeren 5 soru ve ilaç kullanım alışkanlıklarını içeren 27 soru olmak üzere toplam 42 sorudan oluşmaktadır.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırmadan elde edilen veriler, bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 16.0 istatistik paket programı kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiklerden yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma ve tek değişkenli analizlerden Ki-kare testi kullanılmıştır. Bulgular %95.0 güven aralığında 0.05 anlamlılık düzeyinde yorumlanmıştır.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırmanın yapılabilmesi için Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği'nden ve Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (01.09.2016 tarih ve 07 sayılı) yazılı izin, çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden ise bilgilendirilmiş sözlü onam alınmıştır.

Bulgular

Gebelerin yaş ortalaması 26±5.8'dir ve %48.8'i herhangi bir eğitim kademesini tamamlayamamıştır. Gebelerin %30.1'nin sosyal güvencesi bulunmamakta ve %68.3'ü ekonomik durumunu "orta" olarak değerlendirmektedir. Gebelerin %88.3'ü çalışmamakta, çalışanların ise %61.1' i tarım işçiliği yapmaktadır. Gebelerin % 39.5'i evde en çok Arapça konuşmakta, %57.0'si il merkezinde ve %52.1'i çekirdek ailede yaşamaktadır. Gebelerin eşlerinin %23.6'sı herhangi bir eğitim kademesini tamamlayamamış, %83.8'si çalışmakta ve çalışanların büyük bölümü işçilik yapmaktadır (%49.0).

Gebelerin gebelik haftası ortalaması 25.6±9.8, toplam gebelik sayısı ortalaması 3.2±2.17 ve yaşayan çocuk sayısı ortalaması 1.8±1.8'dir. Gebelerin %54.7'sinin gebeliği plansızdır, %45.3'ünün gebeliğe bağlı en az bir rahatsızlığı vardır.

Gebelerin %76.1'i gebelik sürecinde ilaç kullanmaktadır ve

bu ilaçlar çoğunlukla vitamin (%60.5) ve demir preparatlarıdır (%49.5). Gebelerin %22.3'ü en az bir aydır ilaç kullanmaktadır. İlaç kullanan gebelerin tamamı bu ilaçların doktor tarafından önerildiğini (%100.0) ve çoğunluğu (%71.2) kullandığı ilacın bebeğine zarar vermediğini düşündüğünü belirtmiştir.

Gebelerin %76.4'ü doktora danışmadan ilaç kullanmamaktadır. Doktora danışmadan ilaç kullanan gebeler (%23.6) ise, en çok %21.4 ağrı kesici, %8.1 antibiyotik grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Gebelerin %75.1'inin doktora danışmadan antibiyotik kullanma alışkanlığı yoktur (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelerin Doktora Danışmadan İlaç Kullanımına İlişkin Özelliklerinin Dağılımı

Tanıtıcı Özellikler	Sayı	%
Doktora Danışmadan İlaç Kullanma Durumu		
Kullanıyor	73	23.6
Kullanmıyor	236	76.4
Kullanılan İlaçlar*		
Ağrı kesiciler	66	21.4
Ateş düşürücüler	16	5.2
Antibiyotik	25	8.1
Antigribal	12	3.9
Peptik ülser ilaçları	10	3.2
Gis ilaçları	2	0.6
Antihipertansif	1	0.3
Antihistaminik	1	0.3
Vitamin	4	1.3
Doğum kontrol ilaçları	1	0.3
Doktora Danışmadan Antibiyotik Kullanma Durumu		
Kullanırım	77	24.9
Kullanmam	232	75.1

**İşaretli sorulara katılımcılar birden fazla cevap vermiştir.*

Gebelerin %12.0'si akraba, arkadaş, komşu tavsiyesi ile ilaç kullanmakta ve bu ilaçlar çoğunlukla (%70.3) ağrı kesiciler olmaktadır. Gebelerin %14.2'si akraba, arkadaş ve komşularına ilaç tavsiye etmemişlerdir. Tavsiye eden (%14.2) gebeler ise en çok %86.4 ağrı kesici ve %9.1 antibiyotik ilaçları tavsiye etmişlerdir. Gebelerin %83.8'inin antibiyotikleri bitirmeden bırakma alışkanlığı vardır. Antibiyotik ilaçları bitirmeden bırakan gebelerin %45.6'sı iyileşme nedeniyle, %21.6'sı kendini iyi hissetme nedeniyle, %18.5'i fazla ilaç almamak için, %7.7'si unutkanlıktan, %2.3'ü bebeğine zarar vereceğini düşündüğü için antibiyotikleri bitirmeden bıraktığını bildirmiştir.

Gebelerin ilaç kullanımına yönelik bilgi ve tutumları sorgulandığında; %74.4'ünün reçete edilen ilaç hakkında doktordan bilgi istediği, %64.1'inin ilacın prospektüsünü okuduğu (prospektüste en çok okudukları yerler %51.1 ilaç endikasyonları ve %42.1 yan etkilerdir), %98.1'inin ilacı doktorun önerilerine uygun şekilde kullandığı, %84.5'inin açlık-tokluk durumuna, %57.6'sının saat aralıklarına ve %74.1'inin ilaç dozunu dikkate aldığı, %52.4'ünün ilacı kullanırken istenmeyen yan etki görüldüğünde doktora başvurduğu, %37.9'unun ilaçtan yarar görmediğinde ilacı bıraktığı, %75.4' ünün ilaçları kullanmadan önce ilacın son kullanma tarihine baktığı, %35.6'sının evde bulunsun diye ilaç yazdırma alışkanlığının olduğu (%81.8'i ağrı kesici ilaçlar yazdırmıştır) belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Gebelerin İlaç Kullanımında Bilgi ve Tutumlarının Dağılımı

Tanıtıcı Özellikler	Sayı	%
İlaçla İlgili Doktordan Bilgi İsteme Durumu		
İsterim	230	74.4
İstemem	79	25.6
Prospektüs Okuma Durumu		
Okurum	198	64.1
Okumam	111	35.9
İlacı Önerilere Uygun Kullanma Durumu		
Kullanırım	303	98.1
Kullanmam	6	1.9
Açlık-Tokluk Önerilerine Uyma Durumu		
Uyarım	261	84.5
Uymam	48	15.5
Saat Aralıklarına Uyma Durumu		
Uyarım	178	57.6
Uymam	131	42.4
İlaç Dozuna Dikkat Etme Durumu		
Ederim	229	74.1
Etmem	80	25.9
Yan Etki Olduğunda Yapılanlar		
İlacı bırakırım	136	44.0
Doktora başvururum	162	52.4
Kullanmaya devam ederim	9	2.9
Prospektüse bakarım	2	0.6
İlaçtan Yarar Görülmediğinde Yapılanlar		
İlacı bırakırım	117	37.9
Doktora başvururum	104	33.7
Kullanmaya devam ederim	27	8.7
İlacı bırakır, doktora başvururum	60	19.4
Doktorumu değiştiririm	1	0.3
Son Kullanma Tarihine Bakma Durumu		
Bakarım	233	75.4
Bakmam	76	24.6
Evde Bulunsun Diye İlaç Yazdırma Durumu		
Yazdırırım	110	35.6
Yazdırmam	199	64.4
Toplam	309	100

Gebelerin ilaç kullanım alışkanlıklarını etkileyebileceği düşünülen pek çok faktör incelenmiştir. Gebelerden üniversite mezunu olanların (%36.4), evde en çok Kürtçe konuşanların (%29.3), sosyal güvencesi olmayanların (%26.9), ekonomik durumunu kötü olarak algılayanların (%31.0), eşi üniversite ve üzeri eğitim düzeyine sahip olanların (%35.0), eşi çalışanların (%23.9), çekirdek ailede yaşayanların (%25.5), köyde yaşayanların (%24.5) ve tanı konulmuş kronik bir rahatsızlığı olanların (%31.5) daha fazla doktora danışmadan ilaç kullandığı belirlenmiştir. Ancak, doktora danışmadan ilaç kullanma durumu ile; öğrenim durumu (p=0.48), evde en çok konuşulan dil (p=0.22), sosyal güvence (p=0.46), algılanan ekonomik durum (p=0.26), eşin öğrenim durumu (p=0.49), eşin çalışma durumu (p=0.91), aile tipi (p=0.51), yaşadığı yer (p=0.96) ve tanı konulmuş kronik hastalığa sahip olma durumu (p=0.19) açısından

gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Tartışma

Gebelerin ilaç kullanımını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Kullanılan ilaçlar hem annenin hem de fetüsün sağlığını yakından ilgilendirdiğinden ve birçok ilacın potansiyel teratojenik etkisi henüz ortaya konulamadığından dolayı ele alınması gereken önemli bir konudur (5,14).

Çalışmaya katılan gebeler çoğunlukla genç, eğitim ve ekonomik düzeyi düşük, çalışmayan ve sosyal güvenceye sahip olmayan kadınlardır. Sosyo-ekonomik özellikler ilaçların alınmasında ve doğru kullanılmasında önemli belirleyicilerdir (15). Mollahaliloğlu ve Tezcan'ın yaptığı bir çalışmada sosyal güvencesi olanların doktora danışmadan antibiyotik kullanım oranını sosyal güvencesi olmayanlardan daha yüksek bulunmuştur (16). Ancak çalışmada sosyodemografik faktörlerin doktora danışmadan ilaç kullanımında etkisi olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç, çalışmaya katılan gebelerin sosyo-demografik özelliklerinin birbirine çok benzer olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmada gebelerin %76.1'inin gebeliği boyunca en az bir ilaç kullandığı görülmüştür. Hasta başına düşen ilaç maruziyetinin yüksek olması önemli bir bulgudur. Dünya genelinde ve Türkiye'de gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında, çalışma ile paralellik göstermektedir. Başgül ve ark.'ının (17) Türkiye'de yaptığı çalışmada gebelerin %80.5'inin ilaç kullandığı, Mitchell ve ark.'nın (18) Amerika'da yaptığı çalışmada 1978'den 2008'e kadar ilaç kullanan gebe oranının %68.0 arttığı, Lupatelli ve ark.'nın (19) Avrupa, Avustralya ve Amerika'da web-tabanlı uygulanan bir anket araştırmasında, gebelerin %80.0'ının gebelik boyunca en az bir ilaç kullandığı belirtilmektedir. Gebelikte ilaç kullanım oranlarının bu kadar yüksek olmasında, takviye edici vitaminlerin etkisinin olabileceği düşünülmektedir. Nitekim çalışmada, gebeler tarafından kullanılan ilaçların başında vitaminler (%60.5) gelmektedir.

Çalışmada doktora danışmadan ilaç kullanım durumu %23.6 bulunmuştur. Abduelkarem ve Mustafa'nın Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptığı çalışmada (2017) gebelerin %8.4'nün vitamin/mineral haricinde reçetesiz ilaç kullandığı belirtilmektedir (20). Çalışmamızla benzer şekilde Bercav ve ark.'nın İspanyol kadınlarının katılımı ile yaptıkları bir çalışmada (2010) gebelerin %23.0'nün reçetesiz ilaç kullandığı (21), Abasiubong ve ark'nın Nijerya'daki çalışmasında (2012) ise gebelerin %72.4'nün kendi kendilerine ilaç kullandıkları belirtilmektedir (22). Devkota ve ark'nın Nepal'de yaptığı bir çalışmada (2017) hastaların %64.2'sinde kendi kendilerine ilaç kullanma alışkanlıkları olduğu ancak bu hastaların %75.5'inin gebelik süresince bu alışkanlığını değiştirdiği belirtilmektedir (23). Literatüre yansıyan bu sonuçlara bakıldığı zaman çalışmamızdaki gebelerin reçetesiz veya kendi kendine ilaç kullanma alışkanlıklarının (%23.6) diğer ülkelere kıyasla daha az olduğu görülmektedir.

Çalışmada gebelerin %24.9'u doktora sormadan antibiyotik kullanmaktadır. Antibiyotik kullanımı Çin'de %6.5, Brezilya'da %11.1, Etiyopya'da %15.0, İtalya'da %22.6 olarak bildirilmiştir (24-27). Bizim çalışmamızın oranları literatürle uyumlu bulunmuştur. Genel anlamda antibiyotik kullanımının bebeğe zarar verebileceği düşüncesi toplumda yaygındır. Doktora başvuru konusunda gebeleri bu ilaç grubu daha duyarlı hale getirmektedir. Çalışmada gebelerin doktorun önerdiği sürede antibiyotiği bırakma oranı da %83.8 gibi yüksek orandadır. Pınar ve ark.'nın (2013) ile Şendir ve ark.'nın (2015) yaptığı çalışmada; hastaların iyileştiğini düşündüklerinde, kendini daha iyi hissettiklerinde ve daha fazla ilaç kullanmayı istemedikleri durumlarda doktorun önerdiği süreden önce ilaç kullanımını bıraktıkları görülmüştür ve bu durum araştırma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (28,29). Literatüre yansıyan bu sonuçlara bakarak ilaç kullanım alışkanlıkları değerlendiğinde olumsuz ve düzeltilmesi gereken bir durumdur. Diğer taraftan çalışmada gebeler ilaç önerilerine uyarken, açlık-tokluk önerilerine %84.5, saat aralıklarına %57.6, ilaç dozuna %74.1 dikkat ettiklerini belirtmişlerdir. Bu durumla ilgili gebelerin uyumlu tutumları bu konuya özenli ve akılcı davrandıklarını göstermektedir. Nepal' de Devkota ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2017) ise önerilere uyma konusunda %54.6 oranda gebelerin daha düşük yüzde sergiledikleri görülmektedir (23).

Çalışmada gebelerin %64.1'i prospektüs okuduğunu, %51.1'i ilaç endikasyonlarını okuduğunu belirtmiştir. Suudi Arabistan'da Zaki ve Albarraq (30) tarafından yapılan bir çalışmada (2014) gebelerin %86'sı; Türkiye'de Başgül ve ark.'nın (17) yaptığı çalışmada (2007) ise %93,3'ü kullandıkları ilaçların prospektüsünü okuduklarını belirtmiştir. Literatüre yansıyan bu sonuçların aksine çalışmadaki gebelerin ilaç prospektüsünü okuma ve yan etkilere dikkat etme alışkanlıklarının daha düşük olması, ilaç kullanım alışkanlıklarının iyileştirilmesi gereken bir durumdur.

Gebelikte ilaç kullanımı bilgi ve tutumlarının eğitim ile iyileştirilebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Devkota ve ark.'nın Nepal'de yaptığı bir çalışmada (2017) gebelerin bilgi, tutum ve davranışları bu konuda eğitim aldıktan sonra istatistiksel olarak olumu artış gösterdiği gözlenmiştir (23).

Sonuç ve öneriler

Çalışmada, gebelerin çoğunluğunun doğru ilaç kullanım alışkanlığına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, gebelerde doğru ilaç kullanımının yaygınlaştırılması, gebelik izlemlerinde ilaç kullanım alışkanlıklarının da sorgulanması, gerekli durumlarda ilaç kullanımına yönelik gebe ve ailesine eğitim ve danışmanlık yapılması, hemşirelerin ilaç kullanımı konusunda bilgilerinin güncel tutulması ve konuya duyarlılıklarının artırılması önerilmiştir. Ayrıca; bilimsel ilaç araştırmalarının arttırılması, güncel bilgilerin takip edilmesi, dünya genelinde ve ülkede gebelikte

döneminde ilaç kullanımı hakkında bir kayıt sisteminin belirlenmesi, güvenilir ve hızlı bir bilgi akışının olması, bilginin sağlık personellerine ve gebelere doğru bir şekilde aktarım yapılması gerekenler arasındadır.

Etik Onam: Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği'nden ve Harran Üniversitesi Etik Kurulu'ndan (01.09.2016 tarih ve 07 sayılı) yazılı izin, çalışmaya katılmayı kabul eden gebelerden ise bilgilendirilmiş sözlü onam alınmıştır.

Kaynaklar

1.Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM et al. National birth defects prevention study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescriptiondrugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol 2011;205(1):51-58.

2.Pacheco LD, Costantine MM, Hankins GD. Physiologic changes during pregnancy. In: Mattison D, editör. Clinical pharmocology during pregnancy. USA: Elsevier; 2013. p. 5-16.

3.Ede G, Ünal RN. Gebelik döneminde fizyolojik ve farmakokinetik değişiklikler ile ilaç-besin ögesi etkileşimler. İstanbul Med J 2017; 18:20-17.

4.Stevenson Roger E. The genetic basis of human anomalies. In: Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, eds. Human malformations and related anomalies 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 1993. p.21.

5.Irvine L, Flynn RW V, Libby G, Crombie IK, Evans JMM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy. Drug Saf. 2010; 33:593–604.

6.Göv N. Şanlıurfa'da bir aile sağlığı merkezinde riskli gebelik sıklığı ve etkileyen faktörler, Yüksek lisans Tezi, Harran Üniversitesi, 2016, Şanlıurfa.

7.Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Orhan AE. Gebelerde ilaç kullanımı: son bir yıllık deneyim. J Turk Soc Obs. Gynecol 2006; 3:255–261.

8.Akdeniz N, Kale A, Erdemoglu M, Yalcinkaya A, Yayla M. Retrospective analysis of the 126 cases terminated in pregnancy by the ethical committee decision. Perinatal Journal 2005; 13(2):80-5.

9.De Santis M, Cesari E, Ligato MS, Nobili E, Straface G, Cavaliere A, et all. Prenatal drug exposure and teratological risk: one-year experience of an Italian Teratology Information Service. Med. Sci. Monit. 2008;14:H1–H8.

10.Toklu ZH, Akıcı A, Uysal MK, Dülger Ayanoğlu G. Akılcı ilaç kullanımı sürecinde hasta uyumuna hekim ve eczacının katkısı. Türk Aile Hekimliği Dergisi 2010;14(3):139-145.

11.Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The Effectiveness of Teratology Information Services (TIS). Reprod. Toxicol 2007; 23:125–132.

12.Ujházy E, Mach M, Navarová J, Brucknerová I, Dubovický M. Teratology – past, present and future. Interdiscip. Toxicol 2012; 5:163–168.

13.Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2013. Erişim yeri: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf.

14.Oray N. [Drug use in pregnancy]. TATD Klinik Toksikoloji Sempozyumu. DEÜTF Acil Tıp Ad. Nisan 2014.

15.Yılmaz M, Güler N, Güler G, Kocataş S. Bir grup kadının ilaç kullanımı ile ilgili bazı davranışları akılcı mı? Cumhuriyet Tıp Dergisi 2011; 33: 266-77.

16.Mollahaliloğlu S, Tezcan S. Ankara il merkezinde bulunan sağlık ocaklarında çalışan hekimlerin akılcı ilaç kullanımı açısından değerlendirilmesi, 8.Ulusal Halk Sağlığı Kongresi Bildiri Kitabı. 23-28 Eylül 2002, Diyarbakır, s. 499-501.

17.Basgul A, Akici A, Uzuner A, Kalaça S, Kavak ZN, Tural A, Oktay S. Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. Advances in Therapy.2007; 24(1):68-80.

18.Mitchell AA, Gilboa SM, WerlerMM. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol.2011;205(1):1-8.

19.Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikova K, Mardby AC, Moretti ME, et all. Medication Use in Pregnancy: across-sectional, multinational web-based study. Br Med J. 2014;4(2): e004365.

20.Abduelkarem AR, Mustafa H. Use of over the counter medication among pregnant women in Sharjah, United Arab Emirates. J of Pregnancy. 2017;1: 1-8.

21.Bercaw J, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H. The use during pregnancy of prescription, over the counter and alternative medications among Hispanic women. Birth. 2010;37: 211-218.

22.Abasiubong F, Bassey EA, Udobang JA, Akinbami OS, Udoh SB, Idung AU. Selfmedication: potential risks and hazards among pregnant women in Uyo, Nigeria. Pan Afr Med J. 2012;13: 15.

23.Devkota R, Khan GM, Alam K, Sapkota B, Devkota D. Impacts of counseling on knowledge, attitude and practice of medication use during pregnancy. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017;17: 131.

24.Göker A, Kadıoğlu DM, Gürpınar T, Muci E, Yıldırım Y, Erköseoğlu İ, ve ark. Gebelikte ilaç kullanımı nedeni ile başvuran hastaların değerlendirilmesi. Journal of: Clinical Obstetrics&Gynecology. 2012;22(2):90-94.

25.Mengue SS, Schenkel EP, Duncan BB, Schmidt MI. [Drug use by pregnant women in six Brazilian cities]. Rev Saude Publica 2001;35(5):415-20.

26.Zhu X, Qi X, Hao J, Huang Z, Zhang Z, Xing X, et al. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2010;66(5):511-8.

27.Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(11):1125-32.

28.Pınar N, Karataş Y, Bozdemir N, Ünal İ. Adana ilindeki insanların ilaç kullanım alışkanlıkları. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2013;12(6):639-50.

29.Şendir M, Çelik Z, Güzel E, Büyükyılmaz F. Aile sağlığı merkezlerine başvuran bireylerde akılcı ilaç kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2015;14(1):15-22.

30.Zaki NM, Albarraq AA. Use, attitudes and knowledge of medications amoung pregnant women: A Saudi Study. Saudi Pharmaceutical Journal. 2014;22: 419-428.

Araştırma Makalesi / Research Article

Mesane Kanserinde Radikal Sistektomi Operasyonunun Önemi ve Takip Döneminde Karşılaşılan Komplikasyonlar: Tek Merkez Deneyimi

Importance of Radical Cystectomy Operation in Bladder Cancer and Complications Encountered During Follow-up: Single Center Experience

Ergün ALMA [1], Adem ALTUNKOL [1], Hakan ERÇİL [1], Güçlü GÜRLEN [1], Nevzat Can ŞENER [1], Zafer Gökhan GÜRBÜZ [1]

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

Öz.

Amaç: Kliniğimizde yapılan radikal sistektomi operasyonlarının onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi.
Materyal ve metod: Eylül 2016 ve Haziran 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilen 42 sistektomi hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Demografikler, patolojik inceleme sonuçları, diversiyon yöntemleri, hospitalizasyon süreleri, ortalama takip süresi ve oluşan komplikasyonlar değerlendirildi.
Bulgular: Çalışmamız yaş ortalaması 65.1±8,8 yıl olan 4 kadın ve 38 erkek hasta olmak üzere toplam 42 hastadan oluşmaktaydı. Ortalama hastanede yatış süreleri 18.7±8,3 gün ve ortalama takip süresi 10.8±6,1 ay idi. 15 hasta (%35,7) sistektomi öncesi neoadjuvan kemoterapi almıştı. Sistektomi materyallerinin patolojik değerlendirmesinde 19 pT1 ve 19 pT2, 6 pT0, 2 pT4 evre saptandı. En sık yapılan diversiyon ileal loop idi. Takip periyodunda 26 (%61.9) hastada değişik derecelerde komplikasyon izlendi.
Sonuç: Radikal sistektomi operasyonu morbiditesi yüksek ve bazen mortal olabilen bir cerrahi olmasına rağmen onkolojik sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde deneyimli merkezlerde başarı ile uygulanabilen bir cerrahi prosedürdür.

Anahtar Kelimeler: Sistektomi; Diversiyon; İleal loop

Abstract

Background: To evaluate the oncological and functional results of radical cystectomy operations performed in our clinic.
Materials and Methods: The records of 42 cystectomy patients performed between September 2016 and June 2019 were reviewed retrospectively. Demographics, pathological examination results, diversion methods, hospitalization time, mean follow-up and complications were evaluated.
Results: Our study consisted of 42 patients (4 female and 38 male) with a mean age of 65.1 ± 8.8 years. The mean hospital stay was 18.7 ± 8.3 days and the mean follow-up was 10.8 ± 6.1 months. Fifteen patients (35.7%) had received neoadjuvant chemotherapy before cystectomy. Pathologic evaluation of cystectomy materials revealed 19 pT1 and 19 pT2, 6 pT0, 2 pT4 stages. The most common diversion was ileal loop. During the follow-up period, 26 (61.9%) patients had varying degrees of complication.
Conclusions: Radical cystectomy is a surgical procedure that can be performed successfully in experienced centers when evaluated with its oncologic results, although it is a highly morbid and sometimes mortal surgery.

Key words: Cystectomy; Diversion; Ileal loop

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ergün ALMA

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

Tel:05057596371
e- mail: almaerim@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 30.10.2019

Kabul tarihi / Accepted: 13.01.2020

DOI: 10.35440/hutfd.640231

Giriş

Mesane kanseri erkeklerde en sık görülen yedinci, her iki cinsiyet değerlendirildiğinde 11. sırada tanı konan kanserdir. Dünyada mesane kanserinin 2012 de yaş standardize mortalite oranı yıllık 100000 erkekte 3,2 ve kadında 0,9 olarak raporlanmıştır. Mesane kanserli hastaların yaklaşık olarak %75'i kasa invaze değildir(Ta, karsinoma in situ, T1)(1). Radikal sistektomi; metastatik olmayan, detrusör kasına invaze ya da invaze olmayan yüksek dereceli seçilmiş vakalar için altın standarttır. Radikal sistektomi sıklıkla küratif olmasına rağmen, büyük çaplı kohort çalışmalarda %78 in üzerinde post-operatif komplikasyon geliştiği ve taburcu edildikten 3 ay sonrasına kadar yaklaşık %15'e kadar bir oranda mortalitesi olduğu raporlanmıştır (2).

Mesane kanseri tedavisinde, onkolojik sonuçları iyileştirerek hastayı kanserden kurtarmak ve bununla birlikte mortalite ve morbiditeyi en aza indirgemek amaçlanmaktadır. Son zamanlarda yüksek vaka volümüne bağlı, cerrahi tekniğin gelişimi, tecrübenin artması, anestezideki gelişmeler ve post-operatif bakımdaki gelişmelerle mortalite ve morbidite de azalma gözlenmiştir(3). Bu çalışmada kiniğimizde son 3 yılda yaptığımız vakaların onkolojik, fonksiyonel sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Lokal etik komite onayı (Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu- 04.12.2019 tarih ve 618 nolu karar) alındıktan sonra Eylül 2016 ve Haziran 2019 tarihleri arasında kliniğimizde mesane tümörü nedeni ile radikal sistektomi operasyonu uyguladığımız 42 hastanın dosyaları ve bilgisayar kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, pre-operatif ve post-operatif patolojileri ile radikal sistektomiyi takiben uygulanan üriner diversiyon yöntemleri, hastanede yatış süreleri, vücut kitle indeksleri ve oluşan komplikasyonları değerlendirildi. Hastalar operasyondan bir gün önce hastaneye yatırılarak clear diyet ve mekanik barsak temizliği uygulanmıştı. Hastalara post-operatif birinci gün parenteral beslenme başlandı ve post-operatif 1 ila 3 gün arasında nazogastrik tüp çıkarılarak sıvı gıdalar ile oral beslenmeye geçildi. Bütün hastalarda post-operatif birinci günde mobilizasyon sağlandı. Taburcu sonrası 15-20 günler arasında hastalar kontrole çağrılarak üreter kataterleri geri alındı. Yatış süresi boyunca barsak ya da üreter anostomozu gibi sebepler ile komplikasyon gelişen hastalar ise bu sebeplere yönelik olarak tedavi edildi ve rutin tedavi sürecinin dışında değerlendirildi.

Operasyon tekniği

Radikal sistektomi operasyonu erkekte, mesane, prostat ve seminal veziküllerin çevre yağ doku ile beraber çıkartılması ile gerçekleştirildi. Erkeklerde mesane boynu ve prostatik üretrada, kadınlarda trigonda tümör tespit edilen olgularda total üretrektomi de operasyona dahil edildi. Kadında ise mesane, üretra, uterus, serviks ve overler vajen ön duvarı ile beraber çıkartıldı. Tüm hastalara bilateral genişletilmiş pelvik lenfadenektomi yapıldı. Üreteroileal anastomoz için Bricker veya Wallace tekniği uygulandı. Ortotopik mesane yapılması tercih edilen olgularda Studer ileal ortotopik mesane yöntemi tercih edildi.

Bulgular

Çalışmamız yaş ortalaması 65.1±8.8 yıl olan 4 kadın ve 38 erkek hasta olmak üzere toplam 42 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların vücut kitle indexi ortalaması 25.0±1.2 kg/m2 idi. Hastalarımızın ortalama hastanede yatış süreleri 18.7±8.3 gün idi ve ortalama takip süremiz ise 10.8±6.1 ay idi(Tablo 1).

Tablo 1. Demografik özellikler ve patoloji sonuçları

Değişkenler	**Sayı(n:42)**		
Yaş(yıl)	65.1±8.8		
VKİ(kg/m2)	25.0±1.2		
Yatış süresi(gün)	18.7±8.3		
Takip süresi(ay)	10.8±6.1		
Patoloji	TUR -M (n:40)	Re-TUR-M (n:6)	Sistektomi (n:42)
TaLG	1(%2.5)		
TIHG	19(%47.5)	3(%7.1)	8(%19.0)
T2HG	19(%47.5)	3(%7.1)	18(%42.8)
Kronik enflamasyon	1(%2.5)		
pT3a			6(%14.2)
pT4a			2(%4.7)
pT0			6(%14.2)
Diğer			2(%4.7)
LVI	1(%2.5)		6(%14.2)
Squamoz farklılaşma	2(%5.0)		4(%9.5)
Nöroendokrin tümör			1(%2.3)
CİS	1(%2.5)		1(%2.3)
Lenf nodu pozitifliği			3(%7.1)

CİS: Carcinoma in situ LVİ: Lenfovasküler invazyon
TUR-M: Transüretral rezeksiyon- Mesane VKİ : Vucut kitle indexi

Sistektomi öncesi transüreteral rezeksiyon(TUR-M) sonuçlarına göre ise 19 hastada T1HG, 19 hastada T2HG, 1 hastada kronik enflamasyon ve 1 hastada ise TaLG mesane tümörü patolojisi saptanmıştı. Bu hastalarda unrezektabl olgulara re-TURM yapılmadı ve klinik durum, patoloji sonucu ve tümör yaygınlığına göre sistektomi operasyonu uygulandı. Re- TURM yapılan 3 hastada ise T1HG ve 3 hastada ise T2 HG patoloji saptanmıştı. İlk rezeksiyonda saptanan 19 T1HG patolojisi olan hastalardan 5 tanesinde daha önce yapılan BCG tedavinin başarısızlığı mevcut idi. Kalan hastalar tamamı ise rezeke edilemeyecek kadar tümör yükü olan hastalardan oluşmakta idi(Tablo 1). Sistektomi spesimenlerinin incelenmesi sonucunda ise 8 hastada PT1, 18 hastada PT2, 6 hastada PT3a, 2 hastada PT4, 6 hastada PT0, 1 hastada sarkom (jinekolojik orjin) ve 1 hastada ise adenoca (sigmoid kolon orjin) tespit edilmişti. Sistektomi öncesi 13 hastada hidroüreteronefroz mevcut idi ve bu hastalardan sadece 2 tanesinde üreter frozen incelemesinde tümör nedeni ile fazladan rezeksiyon yapılmıştı. Toplam 10 hastada beraberinde varyant histoloji ve 1 has-

tada ise CIS mevcut idi. 3 hastada lenf nodu pozitifliği saptanmıştı. Sistektomi öncesinde hastalarımızdan 15 tanesi neoadjuvan kemoterapi(NAK) almışlardı.

Hastalarımızda üriner diversiyon yöntemi olarak 34 hastada ileal loop, 6 hastaya üreterokutanostomi ve 2 hastaya ise studer pouch tercih edilmişti. Takip süremiz boyunca toplam 26 hastada (%61.9) değişik derecelerde komplikasyonlar ile karşılaştık. Bir hastamız post-operatif dönemde pulmoner emboli ve dolaşım yetmezliği nedeni ile ex oldu. Oluşan komplikasyonlarımızın sınıflandırılması modifiye Clavien's- Dindo sınflandırma sistemine göre yapıldı. İzlenen komplikasyonlar beş hastada yara enfeksiyonu , üç hastada ileus, dört hastada kan transfüzyonu gerektiren kanama, bir hastada rektum yaralanması, beş hastada yara eventrasyonu, bir hastada üriner ekstravazasyon ve takiplerde ise üç hastada loop stenozu ile altı hastada üreteroileal anastomoz darlığı idi (Tablo 2).

Tablo 2. Komplikasyonlar ve diversiyon çeşitleri

Değişkenler	**Sayı(n:26)**	Clavien's-Dindo
Komplikasyonlar		
Yara evantrasyonu	5(%19,2)	3b
Kanama	4(15,3)	2
İleus	3(%11,5)	2
Yara enfeksiyonu	5(%19,2)	3a
Rektum yaralanması	1(%3,8)	4
Loop stenozu	3(%11,5)	3b
Üreteroileal darlık	6(%23)	3b
Üriner extravazasyon	1(%3,8)	3b
Ölüm	1(%3,8)	5
Diversiyon		
Loop	34	
Üreterokutanostomi	6	
Studer	2	

Tartışma

Klasik olarak radikal sistektomi operasyonu non- metastatik, kasa invaze (T2-T4a, N0-Nx, M0) hastalıkta uygulanan standart cerrahi işlemdir(4). Radikal sistektomi operasyonu morbiditesi yüksek olduğu kadar mortaliteside yüksek olan bir cerrahidir(5,6). Tanıdan cerrahiye kadar geçen sürenin kısa olmasının rekürrens ve progresyon açısından olumlu sonuçları bulunmaktadır ancak hastaların yaklaşık %50'si metastatik hastalık nedeni ile kaybedilmektedir(7). Sistektomi ile düşük evreleme olasılığının ortadan kalkması, uygun hastalarda tam olarak kür sağlanabilmesi ve lenfadenektomi ile beraber yapılabilmesi avantajları olarak sayılabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda ise BCG ile yanıt alınabilecek yaklaşık %50 oranında bir hasta grubunda ise fazladan yapılmış bir tedavi gibi görünmektedir(8). Bu avantaj ve dezavantajlarına rağmen radikal sistektomi onkolojik sonuçları ile halen hastalar için uygun olan küratif bir cerrahi olarak değerlendirilmektedir(9).

Kas invaziv hastalıkta standart tedavi sistektomi olmakla beraber 1980 lerden beri kullanılan sisplatin bazlı NAK hastalardaki survivali uzatmaktadır(10). NAK ile mikrometastatik hastalık yükü azaltılmakta, cerrahi morbidite artmamakta, patolojik olarak pT0, pN0 ve negatif cerrahi marjin hedeflenmektedir. NAK ile ilgili majör endişe kaynağı ise sistektominin gecikmesi ve aşırı tedavi olmakla beraber NAK nedeni ile gecikmiş sistektominin survivalde olumsuz etki yarattığına dair herhangi bir yayın da bulunmamaktadır ve EAU klavuzu T2-T4a cN0M0 hastalıkta rutin olarak NAK kullanımını kuvvetli olarak önermektedir(1). Yapılan güncel bir çalışmada NAK ile 5 yıllık survivalde net %8 lik bir düzelmenin sağlandığı bildirilmiştir(11). Geniş bir faz 3 çalışmanın güncellenmesinde ise mortalite riskinin %16 azaldığı bildirilmiştir(12). Bizim çalışmamızda ise NAK kullanımı oranımız %35.7 idi ve buna bağlı olarak 6 hastada(%14.2) patolojik inceleme sonucu PT0 olarak raporlanmıştı. Bu bağlamda biz de her ne kadar küçük bir seri ile yorum yapmak mümkün olmasa da uygun olan tüm hastalarda NAK kullanılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Radikal sistektomi için günümüze kadar değişik kolon ve ileum diversiyon çeşitleri uygulanmıştır. Çeşitli serilerde kolon ve ileum segmentlerinin seçilmiş hastalarda benzer komplikasyon oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Yüksek vaka serisi ve uzun takip süresi olan bir çalışmada piyelonefrit (%5-23), üreteral obstrüksiyon(%2-22), üriner sistem taşı(%3-16) ve stoma komplikasyonları(%5-23) en sık rastlanan komplikasyonlar olarak bildirilmiş ve takip süresi ile komplikasyonların artışının doğru orantılı olduğu vurgulanmıştır(13). Yıllar içerisinde artan cerrahi tecrübe ve merkezlerin yüksek operasyon volümüne rağmen post- operatif ilk 3 ayda halen %50-64 arasında komplikasyon oranına rastlanılmaktadır(14). Bizim çalışmamızda ise postoperatif ilk 3 ayda toplam %61.9 oranında farklı derecelerde komplikasyon gözlemledik. Bir hastamız pulmoner emboli nedeni ile kaybedilirken, dört hastada trasfüzyon gerektiren kanama oluşmuştu. Bizim hastalarımız da cerrahi sonrasında üriner extravazasyonu devam eden hastalarımızın tamamında öncelikle perkütan nefrostomi ile drenaj yapılmıştı. Sadece 2 hastada erken dönemde tekrar opere edilerek üreteroileal anastomoz kaçağı tamir edilmişti. Takip döneminde ise 3 hastamızda loop stenozu ve 5 hastada ise üreteroileal anostomoz darlığı nedeni ile cerrahi müdahale yapılmıştı. Çalışmamız da karşılaştığımız bazı komplikasyonların tedavileri güncel klavuzlara uygun olarak yapılmıştır. Komplikasyon oranlarımız literatür ile uyumludur ve bu sonuçlara göre artan cerrahi deneyim ile komplikasyonları uygun ve zamanında yönetmenin hastalardaki morbidite ve mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

Yaş, radikal sistektomi ve üriner diversiyon tipi ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir. Radikal sistektomi kararı verildiğinde tercih edilecek üriner diversiyonun şekli görülebilecek komplikasyonlar ve hastanın yaşam kalitesi bakımından son derece önemlidir. Mcmullen ve arkadaşları diversiyonun hasta perspektifli olarak seçilmesi gerektiğini

bildirmişlerdir(15). Ürerosigmoidostomi geçmişte üriner diversiyon için yaygın olarak kullanılan ilk cerrahi teknikti ve anal sfinkter kontinansı kullanılarak etkili bir diversiyon sağlamaktaydı. Bununla birlikte, zaman içinde böbrek fonksiyonunun bozulması, metabolik komplikasyonlar ve sekonder maligniteler için artmış risk, üriner diversiyon olarak faydasını sınırlandırmıştır (13). Bu riskler farklı diversiyon seçeneklerini gündeme taşımıştır. Üriner diversiyon seçimi sadece hasta tercihi ve performans durumu veya komorbiditeye göre değil aynı zamanda cerrahın tecrübesi ve deneyimi gibi birçok faktöre bağlıdır. Ayrıca perioperatif bakım ve hasta eğitimine yardımcı olmak için özel eğitimli personelin mevcudiyeti de önemli bir faktördür (14). Bizim çalışmamızda 34 hastaya ileal loop, iki hastaya studer pouch, komorbiditesi yüksek ve kısa yaşam beklentisi olan altı hastaya ise üreterokutenostomi yöntemi ile üriner diversiyon yapıldı. Kliniğimizde artan cerrahi tecrübe ve perioperatif bakımın standardizasyonu için yapılan klinik içi eğitimler ile komplikasyon oranlarımızın daha da azalmasını ve hasta memnuniyetini artmasını hedeflemekteyiz.

Cerrahi yöntemlere bakıldığında son dönemlerde yaygınlaşan ve gittikçe artan öğrenim eğrisi ile robot yardımlı radikal sistektomi gelecek vaat etmektedir. Aslında onkolojik sonuçlarında bir farklılık olmamakla beraber hastanede kalış süresinin kısa, kan kaybının az olması, önemli avantajları olarak sayılabilmektedir(16,17). Bir çalışmada ise Bochner ve arkadaşları robot yardımlı sistektominin sadece kısa hastanede kalış süresi dışında başka bir avantajını gösterememişlerdir(18). Bansal ve arkadaşları ise robot yardımlı sistektominin ameliyat ve hastanede yatış masrafları dahil açık radikal sistektomiden %18,9 daha pahalı olduğunu bildirilmiştir(19). Kendi kliniğimizde tüm hastalara açık radikal sistektomi uyguladık. Bu sonucu robotik sistektominin açık cerrahiye göre yüksek maliyetinden ve merkezimizdeki robotun sistektomi operasyonu için yeterince ergonomik olmamasından kaynaklı olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak radikal sistektomi operasyonu morbiditesi yüksek ve bazen mortal olabilen bir cerrahi olmasına rağmen onkolojik sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde deneyimli merkezlerde başarı ile uygulanabilen bir cerrahi prosedürdür. Operasyon kararının hasta ile detaylı olarak görüşülerek en doğru tedavi seçeneğinin kararlaştırılmasının en faydalı yöntem olduğu kanatindeyiz.

***Çıkar çatışması**: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.*

***Etik Kurul**: Bu çalışma Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 04.12.2019 tarih ve 618 sayı numaralı kararı ile onaylanmıştır.*

Kaynaklar

1. J.A. Witjes, M. Bruins, R. Cathomas, E. Compérat, N.C. Cowan, G. Gakis, et al. EAU Oncology Guidelines: Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.https://uroweb.org/ guideline/ Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer 2019.
2. Michel J, Goel AN, Golla V, Lenis AT, Johnson DC, Chamie K et al. Predicting Short-term Outcomes After Radical Cystectomy Based on Frailty. Urology. 2019;133:25-33.
3. Altan M, Özdemir B, Çıtamak B, Akdoğan B, Özen H. Radikal Sistektomi Cerrahisinin Kalitesi Nasıl Ölçülebilir? Üroonkoloji Bülteni 2014;13:70-74.
4. Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, Haro I, Mansson W, Mills RD et al. World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer. Urology. 2007 ;69(1):17-49.
5. Rangarajan K, Somani BK. Trends in quality of life reporting for radical cystectomy and urinary diversion over the last four decades: A systematic review of the literature. Arab J Urol. 2019;17(3):181-194.
6. Audenet F, Sfakianos JP. Evidence of Atypical Recurrences After Robot-Assisted Radical Cystectomy: A Comprehensive Review of the Literature. Bladder Cancer. 2017;3(4):231-6.
7. Lobo N, Mount C, Omar K, Nair R, Thurairaja R, Khan MS. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. Nat Rev Urol. 2017;14(9):565-574.
8. Batur AF, Sözen S. Yüksek Riskli Kasa İnvaze Olmayan Mesane Kanserinde Erken Sistektomi mi yoksa Mesane Koruyucu Tedavi mi Tercih edelim? Üroonkoloji Bülteni 2014;13:93-8.
9. Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE, Thalmann G, Kassouf W, Kamat A et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1(previously T1G3) bladder cancer. Eur Urol 2010;57:60-70.
10. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. J Clin Oncol. 2001;19(3):666-75.
11. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. Oncologist. 2016;21(6):708-15.
12. Griffiths G, Hall R, Sylvester R, Raghavan D, Parmar MK. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol. 2011;29(16):2171-7.
13. Lee RK, Abol-Enein H, Artibani W, Bochner B, Dalbagni G, Daneshmand S et al. Urinary diversion after radical cystectomy for bladder cancer: options, patient selection, and outcomes. BJU Int. 2014;113(1):11-23.
14. Kiss B, Burkhard FC, Thalmann GN. Open radical cystectomy: still the gold standard for muscle invasive bladder cancer. World J Urol. 2016;34(1):33-9.
15. McMullen CK, Kwan ML, Colwell JC, Munneke JR, Davis JV, Firemark A et al. Recovering from Cystectomy: Patient Perspectives. Bladder Cancer. 2019;5(1):51-61.
16. Son SK, Lee NR, Kang SH, Lee SH. Safety and Effectiveness of Robot-Assisted Versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2017;27(11):1109-20.
17. Davis RB, Farber NJ, Tabakin AL, Kim IY, Elsamra SE. Open versus robotic cystectomy: Comparison of outcomes. Investig Clin Urol. 2016;57 (1):36-43.
18. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. Eur Urol. 2015;67(6):1042-50.
19. Bansal SS, Dogra T, Smith PW, Amran M, Auluck I, Bhambra M et al. Cost analysis of open radical cystectomy versus robot-assisted radical cystectomy. BJU Int. 2018;121(3):437-44.

Araştırma Makalesi / Research Article

Demanslı Parkinson Hastalarının Bakım Verenlerinde Cinsiyete Göre Yalnızlık, Ağrı ve Anksiyete Düzeylerinin Psikometrik Değerlendirilmesi

Psychometric Properties of Loneliness, Pain and Anxiety Levels According to Gender Among Caregivers of the Parkinson's Disease Dementia

Murat GÜLTEKİN [1], Duygu KURT GÖK [1], Ayten EKİNCİ [1]

1 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz.

Amaç: Parkinson hastalığı seyrinde hastaların üçte birinde demans görülmektedir. Buna bağlı olarak bakım veren yükünde artış meydana gelmektedir. Bakım verenlerde sıklıkla görülen yalnızlık, kişide depresyon, anksiyete ve somatik ağrı gibi zihinsel ve fiziksel ek risk faktörlerinin gelişmesine zemin hazırlar. Bu çalışmadaki amaç; Parkinson Demansı bakım verenlerinin günlük yaşamlarındaki yalnızlık düzeyini ortaya koymak ve bu düzeyin zihinsel (bellek) ve fiziksel (ağrı) yakınmalarıyla ilişkisini belirlemektir.
Materyal ve Metod: Çalışmaya 48 Parkinson demansı bakımveren dahil edildi. Parkinson demansı hastalarının bakım verenlerine UCLA Yalnızlık Ölçeği, Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD), Öznel Bellek Yakınması Anketi (ÖBYA), Vizuel Analog Skala (VAS) ve Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMDD) uygulandı.
Bulgular: Bakım verenlerin yaş ortalaması 58.5 olup %68'i kadın cinsiyette idi. Bakım verenlerin büyük çoğunluğunun hastaların eşleri ve daha az oranda da çocukları olduğu görüldü. Analiz sonuçlarına göre kadın cinsiyetteki bakım verenlerin ağrı ve anksiyete düzeyi, erkek cinsiyetteki bakım verenlerden anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Hastaların MMDD puanları ile bakım verenlerin yalnızlık düzeyi ve bakım verme süresi arasında negatif yönde korelasyon belirlendi.
Sonuç: Parkinson demansı bakım verenlerinin büyük çoğunluğunu kadın aile bireyleri oluşturmaktadır. Kadın bakım verenlerde somatik ağrı yakınmaları daha fazla görülmekte ve daha yoğun anksiyete yaşamaktadır. Ayrıca hastalarda demans düzeyinin ilerlemesiyle bakım verenlerin yalnızlık düzeyi artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson demansı, Bakım veren, Yalnızlık, Ağrı, Anksiyete.

Abstract

Background: In the clinical course of Parkinson's disease, one-third of patients have dementia. This results in an increase in caregiver burden. Loneliness among caregivers often develops, putting caregivers at additional risk for mental and physical health consequences such as depression, anxiety and somatik pain. The aim of this study; to reveal the level of loneliness in daily life of caregivers of Parkinson's Dementia and to determine its relationship with mental (memory) and physical (pain) complaints.
Materials and Methods: Forty-eight Parkinson's dementia caregivers were included in the study. We conducted tests which included UCLA loneliness scale (ULS), hospital anxiety depression scale (HADS), subjective memory complaints questionnaire (SMCQ), visual analog scale (VAS) and mini mental state examination (MMSE) to caregivers of the PD patients.
Results: The caregivers' mean age was 58.52 years and 33 caregivers (68%) were female. It was found that the female caregivers had significantly higher scores of the HAD-A and VAS tests. A negative correlation was found between the MMSE scores of the patients and the loneliness level of the caregivers and duration of caregiving.
Conclusions: The majority of caregivers of Parkinson's dementia are female family members. Female caregivers experience more somatic pain and anxiety than male caregivers. It was seen as the dementia progressed, the level of loneliness of caregivers increased.

Keywords: Parkinson dementia, Caregiver, Loneliness, Pain, Anxiety.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Duygu KURT GÖK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı,
Dr.Turhan Feyzioğlu cad.
No:42 38039, Melikgazi/Kayseri.

Tel: 05059226011,
e-mail: duygukurt1706@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
15.11.2019

Kabul tarihi / Accepted:
13.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.647222

Giriş

Parkinson hastalığı (PH) sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık substantia nigrada dopaminerjik nöronların kaybı sonucu gelişir. Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artar (1). Hastalığın doğal seyrinde motor fonksiyonlarda tedrici bozulma gözlenirken, hastaların yaklaşık % 30-40'unda kliniğe demans tablosu ilave olmaktadır (2). Bu yüzden hastalık ilerledikçe, hastalar bakım verenlerine daha bağımlı hale gelmektedir. Bunun sonucu olarak da hem hasta, hem de bakım verenin yaşam kalitesi ciddi şekilde etkilenmektedir (3).

PH'de görülen demansın klinik profili frontosatriatal özellikler taşır. Alzheimer demansının karakteristik özelliklerinden olan disfaji, disfori, agnozi ve apraksi beklenmezken, klasik olarak görsel halüsinasyonlar, dalgalanan kognitif durum ve viziyospasyal defekt sıktır. İsimlendirme ve konuşma akıcılığında bozulma görülebilir (4). Parkinson demansı (PD) olan hastalarda bakım verenler; ev içi güvenlik önlemleri alınmasında, hastanın tedavi uyumunda ve günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirilmesinde büyük önem taşır. Hastanın ilaçlara ve tedaviye yanıtı bakım verenin sağladığı güvenilir bilgiden elde edilir. Bu nedenle bakıcıları desteklemek başarılı tedavi yönetimi açısından son derece önemlidir (3).

Çalışmalar sonucunda yalnızlık ve yol açtığı sağlık sonuçları arasında bağlantı olduğu gösterilmiş olmakla beraber, PD bakım verenlerinde yalnızlık düzeyi ve bu düzeye katkıda bulunan diğer sosyal, fiziksel ve ruhsal etmenler hakkında daha fazla veriye ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (3). Bu alanda yapılacak çalışmalar ile yalnızlık düzeyi ilişkili etmenlerin tespiti sağlanabilir ve yalnızlığı azaltmaya yönelik yeni stratejiler geliştirilebilir.

Ülkemizde de PH bakım veren yaşam kalitesi ve bakıcı yükü üzerine yapılmış çalışmalar olmakla birlikte; PD bakım vereninin yalnızlık düzeyini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır (5, 6). Yalnızlık duygusunun ilişkili olduğu diğer nörolojik, psikolojik ve fiziksel problemlerin ülkemiz koşullarında belirlenmesi ve böylece bakım verenlere gerekli desteğin sağlanması amacıyla bu alanda araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın amacı; PD bakım verenlerinin hayat kalitesini olumsuz etkileyen günlük yaşamlarındaki yalnızlık düzeyini ortaya koymak ve bu düzeyin bellek, fiziksel (ağrı) ve ruhsal (depresyon ve anksiyete) yakınmalarla ilişkisini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod

Katılımcılar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğinde takipli, "Parkinson Demansı" tanısı almış hastaların bakım verenleri arasından, araştırma kriterlerini karşılayan gönüllü 48 bakım veren idi. Verilerin toplanmasında, Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD), UCLA Yalnızlık Ölçeği, Öznel Bellek Yakınması Anketi (ÖBYA), Vizuel Analog Skala (VAS) ve Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD)' si kullanıldı.

Veriler, çalışmanın amacı hakkında bilgi verilerek ve katılımcıların yazılı onamları alınarak gönüllülük esasına göre elde edildi. Katılımcılar önce demografik bilgi formunu doldurdu. Demografik bilgi formunda yer alan hasta ile ilgili bilgiler bakım verenden yüz yüze görüşme yöntemiyle alındı. İzleyen aşamada bakım verenlere ölçekler uygulandı.

Bu çalışma 20.12.2017 tarih ve 588 numaralı Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Veri Toplama Araçları

Demografik Bilgi Formu: Çalışmanın amacına uygun olarak dahil edilme kriterlerini karşılayan bakım verenlerin ve hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve diğer demografik bilgilerine ulaşabilmek amacıyla hazırlanan bir form uygulandı. Mevcut form ile demografik bilgilerin yanında, bakım verenlerin hastaya yakınlık derecesi, günlük bakım verme süresi; hastaların ise Parkinson hastalık süresi ile ilgili klinik bilgileri sorgulanarak kaydedildi.

Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HAD): Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen ölçek, anksiyete ve depresyon düzeyini ve şiddet değişimini değerlendirmektedir (7). HAD'ın Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmasını Aydemir, Güvenir, Küey ve Kültür 1997'de yapmıştır (8). Ölçek maddelerinin yarısı (tek sayılı) anksiyeteyi ve kalan yarısı (çift sayılı) depresyonu ölçmekte olup 14 sorudan oluşmaktadır. Cevapların 0-3 arasında değiştiği dörtlü Likert tipi bir ölçektir. Alt ölçeklerden alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 21'dir.

Mini Mental Durum Değerlendirme (MMDD)

Folstein ve arkadaşları tarafından 1975'de geliştirilen test, yönelim, kayıt hafızası, dikkat-hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş bilişsel alanı değerlendirmektedir (9). Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Güngen tarafından yapılmıştır (10). Ölçekten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 30'dur. MMDD değerlendirmesine göre 24 puan altı bozuk olarak değerlendirilmektedir.

Öznel Bellek Yakınmaları Anketi (ÖBYA): Youn ve arkadaşları tarafından öznel bellek yakınmalarını değerlendirmek için geliştirilmiştir (11). Anket, 4'ü genel bellek, 10'u ise günlük bellek işlevlerini değerlendiren, "evet-hayır" şeklinde yanıtlanan toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Anketin Türkçe formunun geçerlik ve güvenirlik çalışması ise HBB ve sağlıklı yaşlı gruplarında Özel-Kızıl ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (12).

Vizuel Analog Skalası (VAS)

Ölçek, ağrının sayısal olarak da değerlendirilebilmesi için Benedetti ve arkadaşları tarafından 1991'de geliştirilmiştir (13). Kişinin hissettiği (öznel) ağrı şiddetini belirlemek amacıyla kullanılmaktadır. 10 cm uzunlukta ''Ağrı yok" ile başlayıp "Dayanılmaz ağrı" ile biten bir hattan oluşan bir cet-

veldir. Birey ağrısının şiddetini, bu hat üzerinde uygun gördüğü yerde işaretle belirtir.

UCLA-**Yalnızlık Ölçeği**

Bireylerin yalnızlık algılarını değerlendirmek amacıyla Russell ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (14). Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını Yaparel 1984'te yapmıştır (15). Maddeler puanlanırken "Hiç Yaşamam = 4 puan", "Nadiren Yaşarım = 3 puan", "Bazen Yaşarım = 2 puan" ve "Sık Yaşarım = 1 puan" olarak hesaplanmaktadır.

İstatistik

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 21 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçeklerden elde edilen puanların bakım verenlerde cinsiyet değişkenine göre farklılaşıp farklılaşmadığını belirlemek için bağımsız gruplar için t-test uygulandı. Bakım verenlerin ölçek puanları üzerinden değişkenler arasında bir ilişki olup olmadığını görmek üzere Pearson Momentler Çarpımı korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya 48 bakım veren dahil edildi. Bunların 33'ü (%68.8) kadın cinsiyette idi ve bakım verenlerin ortalama yaşı 58.52±13.29 olarak bulundu. Hastaların ortalama hastalık süresi 9.23 yıldı. Bakım verenlerin çoğunun, hastaların eşleri (%68.8) ya da çocukları (%25.0) olduğu saptandı. Çalışmaya dahil edilen bakım verenlerin temel demografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Bakım Verenler ve Hastaların Demografik Özellikleri

	Bakım veren		Hasta	
N=48	*n*	%	*n*	%
Cinsiyet				
Kadın	33	68.8	16	33.3
Erkek	15	31.3	32	66.7
Eğitim Düzeyi				
Okur-yazar değil	9	18.8	16	33.3
İlkokul	25	52.1	21	43.8
Ortaokul-Lise	11	22.9	8	16.7
Üniversite	3	6.3	3	6.3
Ek Hastalık				
Var	24	50.0	29	60.4
Yok	24	50.0	19	39.6
Yakınlık				
Eş	33	68.8		
Çocuk	12	25.0		
Diğer*	3	6.3		
Ortalama (Standart Sapma)				
Yaş	58.52 (±13.29)		70.94 (±7.12)	
Bakım verme saati	3.65 (±2.74)			
Parkinson Süresi			9.23 (±6.37)	
MMDD	26.42 (±2.70)		18.36 (±4.70)	

**Kardeş, Gelin*
MMDD: Mini Mental Durum Değerlendirme

Kadın ve erkek cinsiyetteki bakım verenlerde ölçeklerden alınan puanlar arasındaki fark incelendiğinde; HAD-A ve VAS puanları kadın cinsiyette bakım verenlerde HAD-A skoru erkek cinsiyetteki bakım verenlerden istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde yüksek olarak bulundu.

Ancak HAD-D, UCLA, ÖBYA ve MMDD puan ortalamaları açısından cinsiyete göre gruplar arasında farklılık saptanmadı. Sonuçlar Tablo 2' de gösterilmektedir.

Tablo 2. Ölçek Puanlarına İlişkin t-test Sonuçları

	N	Ortalama	Standart Sapma	*t*	*Sd*	*P*
HAD-A						
Kadın	33	6.64	5.17	2.19	46	0.03*
Erkek	15	3.40	3.62			
HAD-D						
Kadın	33	8.58	6.24	1.31	46	0.20
Erkek	15	6.07	5.91			
UCLA						
Kadın	33	34.55	15.69	0.79	46	0.43
Erkek	15	31.00	10.60			
VAS						
Kadın	33	4.76	2.63	2.34	46	0.02*
Erkek	15	2.80	2.81			
ÖBYA						
Kadın	33	4.55	3.12	1.59	46	0.12
Erkek	15	3.07	2.63			
MMDD						
Kadın	33	26.18	2.88	-0.89	46	0.38
Erkek	15	26.93	2.25			

**p<0.05*
HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
UCLA Yalnızlık Ölçeği,
ÖBYA: Öznel Bellek Yakınması Anketi, VAS: Vizuel Analog Skala,
MMDD: Mini Mental Durum Değerlendirme

Bakım verenlerin yalnızlık düzeyi ile ağrı, bellek yakınması, anksiyete ve depresyon düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde; Analiz bulguları tüm ölçek puanlarının birbiri ile pozitif yönde ilişkili olduğunu gösterdi. Bulgular incelendiğinde, yalnızlık ile ağrı arasında pozitif yönde orta düzeyde (r=0.39, p<0.01), yalnızlık ile öznel bellek yakınması arasında pozitif yönde orta düzeyde (r=0.48, p<0.01), yalnızlık ile anksiyete arasında pozitif yönde orta düzeyde (r=0.45, p<0.01) ve yalnızlık ile depresyon arasında pozitif yönde orta düzeyde (r=0.58, p<0.01) anlamlı ilişki olduğu görüldü. Bu sonuçlar Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Ölçek Puanlarına İlişkin Korelasyon Matrisi

	1	2	3	4	5
1.UCLA Yalnızlık Ölçeği	-				
2.VAS	0.39**	-			
3.ÖBYA	0.48**	0.47**	-		
4.HAD-A	0.45**	0.56**	0.47**	-	
5.HAD-D	0.58**	0.52**	0.62**	0.71**	-

***p<0.01*
HAD: Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği
UCLA Yalnızlık Ölçeği,
ÖBYA: Öznel Bellek Yakınması Anketi, VAS: Vizuel Analog Skala,

Tablo 4. UCLA Yalnızlık Ölçeği, Hastaların MMDD Skoru ve Bakım Süresine İlişkin Korelasyon Matrisi

	1	2	3
1.UCLA Yalnızlık Ölçeği	-		
2. MMDD	-.58**	-	
3. Bakım Süresi	0.65**	-.72**	-

***p<0.01*
MMDD: Mini Mental Durum Değerlendirme

Hastaların MMDD skoru ile bakım verme süresi ve bakım verenlerin yalnızlık düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde,

MMDD skoru ile UCLA yalnızlık ölçeği ve bakım verme süresinin negatif yönde ilişkili olduğu gösterildi. Yani hastaların demans evresi ilerledikçe bakım verenlerin yakınları için ayırdıkları süre ve yalnızlık ölçek puanları artmaktaydı. Sonuçlar ise Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tartışma

Bu araştırmamızda, PD hastası bakım verenlerinin günlük yaşamlarındaki yalnızlık düzeyi ve bu düzeyin zihinsel (bellek) ve fiziksel (ağrı) yakınmalarıyla ilişkisi belirlendi. Özellikle kadın bakım verenlerin anksiyete ve ağrı düzeyinin erkek bakım verenlerden anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Parkinson demansı ilerledikçe bakım verenlerin yalnızlık düzeyinde artış olduğu gösterildi.

Parkinson hastalığı ileri yaşla birlikte sıklığı artan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalık ilerledikçe hastaların bağımsız olarak günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilme yetenekleri azalmaktadır. Hastaların % 30-40'nda zamanla tabloya demansiyel bulgular eklenmekte ve bu durum hem hasta, hem de bakım verenin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (3, 4, 16). Daha önce yapılmış çalışmalarda hastaların bakımının çok büyük bir bölümünün kadınlar tarafından üstlenildiği gösterilmiştir (6, 17, 18). Bakım verenlerin büyük çoğunluğunu tüm toplumlarda sıklıkla eş, daha sonra çocuklar oluşturmaktadır (19-21). Bizim çalışmamızda da bakım verenlerin %68'i eş, %25'i çocuklardan oluşmuştur. Ayrıca bakım verme sorumluluğunu daha çok kadınlar üstlenmiştir (%68.8). Bu durum sosyokültürel yapı ile ilişkili olmalıdır.

Kadın cinsiyetin emosyonel açıdan daha duyarlı olması sebebi ile yalnızlık düzeyinin kadın bakım verenlerde daha fazla olacağı öngörülmüştür. Bir çalışmada kronik hastalıklarda bakım veren bireylerde cinsiyete göre yalnızlık düzeyleri değerlendirilmiş ve kadınlarda daha fazla bulunmuştur (22). Ancak bizim çalışmamızda bakım veren kişilerin cinsiyete göre yalnızlık ölçeği puanları arasında fark saptanmadı. Bu durum çalışmamıza dahil edilen örneklem boyutuyla ilişkili olabilir. Dereli ve ark. yaptığı çalışmada yalnızlık düzeyinin cinsiyet grupları arasında farklılaşmadığı bildirilmiştir (23). Jones ve ark. yaptığı çalışmada PD kadın ve erkek bakım verenler arasında bakım yükü katsayısının cinsiyete göre fark etmediği, bakım yükü katsayısı ile bakım süresinin ve bakım yükü katsayısı ile hastalığın evrelerinin doğru orantılı olduğu görülmüştür (24). Bizim çalışmamızda da özellikle uzun bakım verme süresi ve düşük MMDD sonuçlarının yalnızlık düzeyini artırdığı bulunmuştur. Bu durum hastada izlenen demansiyel süreç ilerledikçe, daha fazla bakım verme süresinin harcandığı ve bakım verenin sosyal izolasyonunun artarak yalnızlık düzeyinin arttığı şeklinde yorumlanmıştır

Türkiye'de yapılmış Parkinson bakım verenlerinde bakım yükü katsayısının cinsiyete göre değerlendirildiği çalışmada ise bakım veren kişinin yaşının, cinsiyetinin ya da hastanın cinsiyetinin, bakım yükü katsayısına doğrudan etkisi olmadığı bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise anksiyete ve ağrı yakınmalarının kadın bakım verende erkek bakım verenden daha fazla olduğu görülmüştür. Bakım verenlerin anksiyete ve depresyon açısından değerlendirilmesi sonucunda HAD-A skorları kadınlarda erkek bakım verenlere oranla anlamlı ölçüde yüksek elde edildi. Bu sonuç, Parkinson hastası olan fakat kognitif bozulma eşlik etmeyen hastaların bakım verenlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada da erkek bakım verenlerin stres düzeyinin kadınlardan daha az olduğu şeklinde vurgulanmış, kadınlarda anksiyete bulgularının erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (25).

Çalışmamızda bakım verenlerin yalnızlık düzeyi ile ağrı, anskiyete, depresyon ve bellek yakınmalarının varlığı orta düzeyde ilişkili bulundu. Yalnızlık düzeyi arttıkça bellek yakınmaları artmakta, depresif semptomlar, kaygı ve ağrı yakınmaları artmaktadır. Daha önce yapılmış çalışmalarda Alzheimer hastası bakım verenlerinde yalnızlık ve depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (26, 27). Aynı biçimde yalnızlığın bakım verenlerde bellek yakınmalarını kötüleştirdiği, bakım verenlerin bellek kapasitelerinin daha kötü olduğu ve bunun yalnızlık düzeyi ile ilişkili olduğu konusunda benzer sonuçlar literatürde gösterilmiştir (28).

Bu çalışmanın kısıtlı yönü; çalışmamızın benzer yaş gruplarında ve bakım verme rolü üstlenmeyen kontrol grubu içermemesi, ayrıca çalışmaya alınan bakım veren sayısının nispeten az ve yalnızca belirli bir bölgeye sınırlı olmasıdır. Güçlü yönü ise Türkiye'de PD bakım verenlerinde yalnızlık ve ilişkili durumları değerlendiren ve bu konuda ülkemiz için kullanılabilir verileri sağlayan ilk çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak; Parkinson hastalarının takip ve tedavisini yöneten hekimler hasta ile birlikte bakım vereni de değerlendirmelidir. Bakım veren bireylerde gelişebilecek anksiyete, yalnızlık, depresyon gibi semptomların erken farkına varmalı ve gerekli desteği sağlayarak hem bakım verenin sağlığı hem de hastanın yaşam kalitesine olumlu katkıda bulunabilmelidir.

Etik Onam: Bu çalışma 20.12.2017 tarih ve 588 numaralı Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Mhyre TR, Boyd JT, Hamill RW, Maguire-Zeiss KA.Parkinson's Disease. Subcell Biochem. 2012;65:389-455.
2. Aarslan D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. Mov Disord. 2005; 20(10):1255.
3. McRae C, Fazio E, Harsock G, Kelley L, Urbanski S, Russel D. Predictor of loneliness in caregivers of persons with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(8):554-557.
4. Emre M, Aarsland D, BrownR, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y et all. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. Mov Disord. 2007; 22(12): 1689-707.

5. Yuksel, G., Varlıbaş, F., Karlıkaya, G., Şıpka, Y., Tireli, H. Parkinson Hastalığında Bakıcı Yükü: Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi. 2007; 10(1-2), 26-34.
6. Özdilek B. Parkinson hastalığında motor ve motor olmayan bulguların bakım verenin yaşam kalitesi ve külfet düzeylerine etkisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2008.
7. Zigmond AS, Snaith PR. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361- 370.
8. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 1997;8(4): 280-287.
9. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. ''Mini Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-198.
10. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Reliability and Validity of The Standardized Mini Mental State Examination in The Diagnosis of Mild Dementia in Turkish Population. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002; 13(4):273-281.
11. Youn JC, Kim KW, Lee DY, Jhoo JH, Lee SB, Park JH.et all. Development of the Subjective Memory Complaints Questionnaire. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009; 27(4): 310- 317.
12. Özel-Kızıl ET, Duman B, Altıntaş Ö, Kırıcı S, Baştuğ Z, Baran U.Öznel Bellek Yakınmaları Anketi Türkçe Formunun Psikometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Türk Geriatri Dergisi. 2013; 16:150-154.
13. Benedetti C, Butler S. Systemic Analgesics. 2nd Edit Vol.1 Lea and Febiger, Philadelphia, PA:Lea&Febiger 1990:1640-1675.
14. Russell D, Peplau LA, Ferguson ML. Developing a measure of loneliness. J Pers Assess. 1978; 42(3): 290-294.
15. Yaparel. R. Sosyal İlişkilerdeki Basarı ve Başarısızlık Nedenlerinin Algılanması ile Yalnızlık Arasındaki Bağlantı. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1984.
16. Martinez-Martin P, Arroyo S, Rojo-Aubin JM, Rodriquez-Blazquez C, Frades B, Cuesta JP et all. Burden, Perceived Health Status, and Mood Among Caregivers of Parkinson's Disease Patients. Mov Disord. 2008; 23(12);1673-1680.
17. Grün D, Pieri V, Vaillant M, Diederich NJ. Contributory Factors to caregiver burden in Parkinson disease. J Am Med Dir Assoc. 2016; 17(7): 626-32.
18. Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons K, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A et all. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord. 2011; 26(13): 2371-80.
19. Chiong-Riviero H, Ryan GW, Flippen C, Bordelon Y, Szumski NR, Zesiewicz TA, Vassar S.et all. Patient's and caregivers' experiences of the impact of Parkinson's disease on healt status. Patient Relat Outcome Meas. 2011;2:57-70.
20. Lawson RA, Collerton D, Taylor JP, Burn DJ, Brittain KR. Coping with cognitive Impairment in people with Parkinson's disease and their carers: a qualitative study. Parkinson's disease. 2018. Doi:10.1155/2018/1362053.
21. Bhimani R. Understanding the burden on caregivers of people with Parkinson's: a coping review of the lıterature. Rehabill Res Pract. 2014; 2014:718527.Doi:10.1155/2014/718527.
22. Gök Uğur H, Orak OS, Başköy F, Serdaroglu S, Küçüköner Ö. Investıgation of the relationship between the levels of loneliness and socıal support perceıved by caregıvers of bedrıdden patıents. The Journal of Internatıonal Socıal Research. 2015;8(36):958-967.
23. Dereli F, Koca B, Demircan S, Tor N. Bir huzurevinde kalan yaşlıların yalnızlık düzeylerinin incelenmesi. Yeni Tıp Dergisi. 2010;27:93-97.
24. Jones AJ, Kuijer RG, Livingston L, Myall D, Home K, MacAskill M et all. Caregiver burden is increased Parkinson's disease with mild cognitive impairment. Translational Neurodegeneration. 2017;6:17.
25. Gultekın M, Ekıncı A, Erturk G, Mırza M. Female Parkinsons disease caregivers have much anxiety and depressive symptom. Brain Behav. 2017;7(9):e00787
26. Valimaki THE, Vehvilainen-Julkunen KM, Pietila AM, Pietila TA. Caregiver Depression is Associated with a Low Sense of Coherence and Health-Related Quality of Life. Aging Ment Health. 2009;13(6):799-807.
27. Beeson RA. Loneliness and Depression in Spousal Caregivers of Those With Alzheimer's Disease Versus Non-Caregiving Spouses. Archives of Psychiatric Nursing 2003:135-143.
28. Ekwall AK, Sivberg B, Hallberg IR. Loneliness as a predictor of quality of life among older caregivers. Journal of Advanced Nursing 2005;49(1):23-32. Doi:10.1111/j.1365-2648.2004.03260.x.

Araştırma Makalesi / Research Article

Preeklamptik ve Eklamptik Hastalarda Yoğun Bakımda Kalma Süresine Etki Eden Faktörler

Factors Affecting Duration of Intensive Care in Preeclamptic And Eclamptic Patients

Engin ÖZTÜRK[1], Neşe Gül HİLALİ [2]

1 Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Çalışmamızın amacı kliniğimizde preeklampsi ve eklampsi nedeni ile yoğun bakımda tedavi gören hastalarından yoğun bakımda kalma süresine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır.
Materyal ve Metod: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2015 ve Ekim 2016 tarihleri arasında preeklampsi ve eklampsi nedeni ile yoğun bakımda tedavi gören 77 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel çalışmalar için SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. P değeri < 0.05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
Bulgular: Yoğun bakımda kalma süresini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde hastaların yaşı, gebelik sayısı veya doğum şekli ile yoğun bakım servisinde kalma süresi arasında korelasyon izlenmemiş ancak tedavi süresi ile AST (r=0.255, p=0.025), ALT (r=0.281, p=0.013), idrarda proteinüri (r=0.263, p=0.021) ve LDH (r=0.267, p=0.019) düzeyleri açısından pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.
Sonuç: Çalışmamızda; preeklampsi ve eklampsi nedeni ile yoğun bakımda takip ettiğimiz hastaların ALT, AST, LDH, gibi laboratuvar parametrelerinin yükselmesi ve proteinüri varlığı, hastaların yoğun bakımda takip sürelerini arttırmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, Eklampsi, Yoğun bakım ünitesi

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate the factors affecting the length of stay in the intensive care unit of patients treated in the intensive care unit for preeclampsia and eclampsia.
Materials and Methods: Between January 2015 and October 2016, 77 patients who were treated in the intensive care unit for preeclampsia and eclampsia in Harran University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology were retrospectively evaluated. SPSS 20.0 packet programme was used for statistical studies. P values <0.05 were considered statistically significant.
Results: When the factors affecting the length of stay in the intensive care unit were evaluated, there was no correlation between age, number of gestations or delivery type and length of stay in the ICU, but the duration of treatment was positively correlated with the factors such as AST (r = 0.255, p = 0.025), ALT (r = 0.281, p = 0.013), urine proteinuria (r = 0.263, p = 0.021) and LDH (r = 0.267, p = 0.019) levels.
Conclusions: The increase of laboratory parameters such as ALT, AST, LDH, and proteinuria of the patients who were followed up in the intensive care unit due to preeclampsia and eclampsia increased the follow-up period of the patients in the intensive care unit.

Key words: Preeclampsia, Eclampsia, Intensive care unit

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Engin Öztürk

Şanlıurfa Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 63250, Şanlıurfa, Türkiye

e-mail: dr.enginozturk@hotmail.com
Tel: +90505-062-52-87
Kısa başlık (running title): Gebelik ve yoğun bakım

Geliş tarihi / Received: 25.11.2019

Kabul tarihi / Accepted: 21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.650535

Çalışmamız Türkiye Jinekoloji ve Obstetri Derneğinin 24-28 Nisan 2019'da düzenlemiş olduğu 17.Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi'nde sözel sunum olarak sunulmuştur.

Bu çalışma Dr. Engin ÖZTÜRK'ün Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

Giriş

Preeklampsi obstetrinin çözüme kavuşmamış önemli problemlerinden biridir ve gelişmiş ülkelerde dahi maternal mortalite sebepleri arasında önemli bir yer kaplamaktadır. Tüm gebeliklerin %5-10'u hipertansiyon ile komplike olur (1). Preeklampsinin patogenezi karmaşıktır ve patojenik faktörler temel olarak anormal sistemik bir enflamatuar yanıt, plasental iskemi ve hipoksi, artmış oksidatif stres ile anjiojenik ve antianjiojenik dengelerin disregülasyonunu içerir (2). Geliştirilen birçok teori olmasına rağmen etyolojisi tam olarak aydınlatılamadığı için günümüzde etkili primer korunma bilinmemektedir. Korunma bilinmemekle birlikte preeklampsi geliştiği zaman hem maternal hem de neonatal ciddi morbiditeler ve mortalite ile seyredebilen önemli bir obstetrik komplikasyondur (3). Mevcut çalışmamız ile kliniğimizde preeklampsi ve eklampsi nedeni ile yoğun bakımda tedavi gören hastaların, yoğun bakımda kalma süreçlerini geriye dönük tekrar gözden geçirip, yoğun bakımda kalma sürelerine etki eden faktörleri araştırmayı planladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Ocak 2015 ve Ekim 2016 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimizde preeklampsi ve eklampsi nedeni ile tedavi gören hastalar arasında yoğun bakımda kalanlarda yoğun bakımda kalma süresine etki eden faktörler araştırıldı. Çalışma için 03-11-2016 tarihinde sayı no 74059997-050.04.04 olan 10 no'lu oturum ve 10 sayılı kararı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. İlgili tarihte Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği adına yoğun bakım ünitesinde yatışlı görünen hastaların elektronik veri tabanındaki bilgileri tarandı. Preeklampsi ve eklampsi tanısı ile takip edilen, arşiv dosya verileri uygun olan 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından preeklampsi ve eklampsi hastalarının klinik başvuru anındaki şikâyetleri, klinik muayene bulguları, ultrasonografi bulguları kaydedildi. Kliniğimizde preeklampsi tanısı literatüre uygun olarak, daha önceden normotansif olduğu bilinen gebeliğinin ikinci yarısından itibaren sistolik tansiyonu 140 mmHg ve diyastolik tansiyonu 90 mmHg veya üzerinde olan hastalarda ek olarak aşağıdaki durumlardan bir veya birkaçının bir arada bulunması ile konulmaktadır (4);

1) Proteinüri(300 mg/ 24 saatlik idrar, veya spot idrarda protein/kreatinin≥03 spot idrarda protein >1+ veya spot idrarda protein >30mg/dl)
2) Trombositopeni(<100.000/μL)
3) Karaciğer enzimlerinde yükselme (laboratuar eşik referans değerinin en az iki katı)
4) Pulmoner ödem
5) Santral sinir sistemi ile ilgili bulgular.

Eklampsi tanısı ise daha önceden nörolojik problemi olmayan hastanın preeklampsi tanısının ardından tonik klonik nöbet geçirmesi durumunda konulmaktadır. Kliniğimizde eklamptik ve de preeklamptik hastalar takip edilirken özellikle tansiyon değerleri sistolik 160 mmHg ve/veya diyastolik tansiyon 110 mmHg değerini bulur veya aşarsa, bulunan değer dakikalar içerisinde konfirme edilmekte, hastalar yoğun bakım ünitesine alınarak antihipertansif tedavi uygulanmaktadır. Bunun yanısıra ek organ disfonksiyonu olan hastalar klinik durumlarının şiddetine göre de yoğun bakımda takip edilmektedirler. Retrospektif olarak değerlendirilen hastaların demografik özellikleri (yaş, gravida, geçirilmiş cerrahi sayısı, gebelik haftası), hasta epikrizinde klinik başvuru anındaki laboratuar bulguları (hemoglobin, AST, ALT, LDH, GGT, trombosit değerleri), hastalardan alınan anamnez ve klinik ve sonografik muayeneye göre ek hastalık olup olmadığı (dekolman plesanta, gestasyonel diyabetus mellitus vs), hastalara yoğun bakımda iken uygulanan tedavi ve tedavi süresi retrospektif olarak kaydedildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel çalışmalar için SPSS 20.0 Paket Programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ± standart deviasyon olarak sunuldu. Yoğun bakımda kalma süresi ve etkileyen faktörler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Analizi ile değerlendirildi. P değeri < 0.05 altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Verileri ile Laboratuvar Sonuçları

	Ortalama ± Standart Deviasyon	Min-Max
Yaş(yıl)	29,48 ± 7,29	15-43
Gravida	3,71±2,92	1-15
Gebelik Haftası	32,75±4,74	20-40
Geçirilmiş Sezaryen Sayısı	1,84±0,72	0-5
Yoğun Bakım Yatış Süresi(gün)	3,08±1,70	1-10
Hemoglobin(gr/dl)	11,64±2,13	6,88-16,70
Platelet(mm3)	19-561	19-561
AST(U/L)	85,01±132,43	9-785
ALT(U/L)	68,18±108,52	6-564
Proteinüri(g/dl)	2,42±1,01	0-4
LDH(mg/dl)	480,66±304,24	122-1533

AST: Aspartat aminotransferaz ALT: Alanin aminotransferaz LDH: Laktat dehidrogenaz

Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın yaş ortalaması 29.48±7.29 yıl, gebelik sayısı ortalaması 3.71±2.92, gebelik haftası ise 32.75±4.74 idi. Çalışmaya dahil edilen 77 hastanın 32(%41.6) 'nın daha önce geçirilmiş sezaryen öyküsü mevcut iken 45 hastamızın geçirilmiş sezaryen öyküsü yoktu. Hastalarımızın öyküleri değerlendirildiğinde; 77 hastanın 4 (%5.2)'inde gestasyonel diabetes mellitus, 11 hastada (%14.3) plasenta dekolmanı mevcuttur. 48

(%62.3) hastada ek hastalık yoktu. Değerlendirilen hastaların yoğun bakımda kalma süreleri 3.09±1.7 gün olarak tespit edilmiştir. Yoğun bakımda kalma süresini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde hastaların yaşı, gebelik sayısı veya doğum şekli ile arada korelasyon izlenmemiş ancak tedavi süresi ile AST (r=0.255, p=0.025), ALT (r=0.281, p=0.013), idrarda proteinüri (r=0.263, p=0.021) ve LDH (r=0.267, p=0.019) düzeyleri açısından pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Tartışma

Hastaların yoğun bakımda kalma sürelerini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde hastaların yaşı, gebelik sayısı veya doğum şekli ile arada korelasyon izlenmemiş ancak tedavi süresi ile AST, ALT, idrarda proteinüri ve LDH düzeyleri arasında pozitif anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Hastalarımızda yaş faktörünün yoğun bakımda kalma süresi üzerine anlamlı bir etki etmediğini bulduk, bu anlamda çalışmamız literatürle uyumlu idi (5,6,7). Ayrıca daha önceden yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, gebelik sayısı ve gebelik haftasının preeklamptik ve eklamptik hastaların yoğun bakımda kalma süreleri üzerinde etkili olmadığı gözlenmektedir (8-10). Biz de çalışmamızda gebelik sayısı ve haftası ile arada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlemedik. İşler ve arkadaşları çalışmalarında preeklamptik ve eklamptik hastalarda ALT, AST ve LDH gibi laboratuar parametrelerindeki yüksekliğin hastalığın şiddeti ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir (11). Biz de çalışmamızda aynı laboratuar parametrelerini, hastalığın şiddeti ile uyumlu olarak yüksek bulduk ve yoğun bakımda kalma süresini uzattığını gözlemledik.

Hipertansif hastalıklar, tromboembolik hadiseler ve obstetrik kanama dünya genelindeki en önemli üç maternal mortalite nedenleridir. Hipertansiyona bağlı maternal mortalite gelişmiş ülkelerde dahi önlenememektedir ve preeklamptik hastaları öngörmek için ideal bir labaratuvar parametresi bulunmamaktadır. Genellikle de hastalar , hastalık ile ilgili tablo oturduktan sonra refere edilmektedir. Hastaların yönetimi esnasında, laboratuar ve klinik parametrelerin detaylı değerlendirilmesi gelecekteki hastaları daha erken dönemde tespit ve fayda açısından yarar sağlayabilir. Bu alanda yapılacak çalışmalar hastalığın öngörüsüne katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda preeklamptik ve eklamptik hastaların yoğun bakımda kalma süreleri üzerine etki eden faktörleri irdeleyip gelecekteki hastalar için yararlı olabilmeyi umut ettik. Preeklamptik ve eklamptik hastaların yoğun bakımda kalma süreleri hastaların tansiyon değerlerinin şiddetine ve bazı laboratuvar parametrelerinin yükselmesine bağlı olarak uzayabilmektedir. Hastalığın şiddeti arttıkça yoğun bakımda kalma süresi uzamaktadır. Çalışmamızın retrospektif olması ve az sayıda hasta ile yapılmış olması önemli kısıtlılıklarıdır, ve de mevcut çalışmamız ile, literatüre benzer sonuçlar gözlemledik. Bu alanda daha fazla sayıda hasta ile daha kapsamlı yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik Onam: Çalışma için 03-11-2016 tarihinde sayı no 74059997-050.04.04 olan 10 no'lu oturum ve 10 sayılı kararı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Kaynaklar

1. Hebisch G. Hypertension and pregnancy Schweiz Rundsch Med Prax 2003; 92(50): 2137-43.
2. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(6):1102–1113.
3. Jim B, Karumanchi SA: Preeclampsia: Pathogenesis, prevention, and long-term complications. Semin Nephrol, 2017; 37(4): 386–97
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy. 2013.
5. Dekker GA, de Vries JI, Dozlitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995 oct;173 (4): 1042-8.
6. August P: Hypertensive disorders of pregnancy. In .Burrow GN, Duffy T (eds). Medical complications during pregnancy. Fifth edition WB Saunders Company, 1999: 53-79
7. Kireççi A: Ağır Preeklampsi ve Trombofili İlişkisi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 2005
8. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Leonardi I, Buemi M, Jasonni VM. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? Acta Obstet Gynecol Scand 2002 Jun; 81(6): 540-3.
9. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, Axt Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies Arch Gynecol Obstet 2005 Jan; 271(1): 46- 52
10. Axt-Fliedner R. Second trimester uterine artery Doppler ultrasound as a screening test for adverse pregnancy outcome Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31(1): 9-11.
11. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:924-28.

Araştırma Makalesi / Research Article

Submandibular Bez Cerrahi Sonuçlarımız

Submandibular Gland Surgery: Our Experience

Aytuğ BUYRUK [1], Ferhat BOZKUŞ [1]

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Boğaz AD Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Kliniğimizde submandibüler bez eksizyonu yapılan hastalara ait, semptom, demografik özellikler, klinik ve radyolojik tanı yöntemleri, cerrahi spesimen histopatolojik bulguları, cerrahi komplikasyonlar ve izlem bilgilerinin paylaşılmasıdır.Cerrahi sonuçlarımızın ve komplikasyonlarımızın literatürle karşılaştırılarak eksiklerimizi gidermek komplikasyon oranlarımızı düşürmek için yapabileceklerimizi araştırmak,hastaya daha iyi cerrahi sağlamak için yurtiçi ve yurtdışı yapılan uygulamaları araştırmaktır.
Materyal ve Metot: Bu çalışma, 2005-2019 yılları arasında üçüncü basamak bir hastane olan Harran Araştırma ve Uygulama hastanesi Kulak-Burun-Boğaz kliniğinde submandibular bez eksizyonu yapılmış olan 45 hastaya ait dosya bilgileri kullanılarak geriye dönük olarak düzenlendi. Kliniğimizde submandibüler bez eksizyonu yapılan hastalara ait, semptom, demografik özellikler, klinik ve radyolojik tanı yöntemleri, cerrahi spesmen histopatolojik bulguları ve cerrahi komplikasyonlar hasta dosyalarından geriye dönük olarak taranarak elde edildi.
Bulgular: Hastaların 30'u (%66,6) ağrılı şişlik,15'i (%33,3) ağrısız şişlik şikâyeti ile başvurmuştur. Cerrahi spesimenin histopatolojik incelenmesinde 20 hastada (%44,5) kronik sialadenit 13 hastada (%28,9) sialolitiazis, 5 hastada (%11) benign tümörler, 2 hastada (%4,5) malign tümörler, 4 hastada kazeifiye granülomatöz hastalık (%8,9) 1 hastada ranula (%2,2) saptanmıştır. Komplikasyonlar 2 hastada (%4,5) fasial sinir marjinal mandibüler dalına ait kalıcı paralizi, 1 hastada lingual sinir paralizisi (%2,2), bir hastada da ise yara yeri enfeksiyonu (%2,2) görüldü.
Sonuç: Submandibuler bezde kitle şikâyeti ile başvuran hastalarda tanı çoğunlukla kronik sialadenit ve sialolitiazis olmuştur. Trans servikal submandibuler bez eksizyonu,cerrahi tekniklere uyulduğunda ve seçilmiş hastalara uygulandığında,düşük komplikasyon ve nüks oranlarıyla yüz güldürücüdür.

Anahtar Kelimeler: Submandibular bez, Cerrahi, Komplikasyonlar

Abstract

Background: Symptoms, demographic characteristics, clinical and radiological diagnostic methods, histopathologic findings of surgical specimens, surgical complications and follow-up information of patients who underwent submandibular gland excision in our clinic. The aim of this study is to compare the results of our surgical results and complications with literature and to find out what we can do to reduce our complication rates and to investigate the domestic and international practice in order to provide better surgery to the patient.
Materials and Methods: This study was performed retrospectively by using file information of 45 patients between 2005-2019 who had undergone submandibular gland excision at Harran Research and Training Hospital Ear-Nose-Throat Clinic. Symptoms, demographic characteristics, clinical and radiological diagnostic methods, surgical specimen histopathologic findings and surgical complications of patients who underwent submandibular gland excision were obtained retrospectively from the patient files.
Results: Thirty patients (66.6%) presented with painful swelling and 15 patients (33.3%) presented with painless swelling. Histopathological examination of the surgical specimen revealed chronic sialadenitis in 20 patients (44.5%), sialolithiasis in 13 patients (28.9%), benign tumors in 5 patients (11%), malignant tumors in 2 patients (4.5%), caseified granulomatous disease in 4 patients (8.9%) 8) and ranula (2.2%) was detected in 1 patient. Marginal mandibular nerve paralysis in 2 patients (4.5%), lingual nerve paralysis in one patient (2.2%), infection in one patient (2.2%)
Conclusions: In patients presenting with mass complaints in the submandibular gland, the diagnosis was mostly chronic sialadenitis and sialolithiasis. Trans cervical submandibular gland excision is satisfactory with low complication and recurrence rates when surgical techniques are followed and applied to selected patients.

Key words: Submandibular gland, Surgery, Complications

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Aytuğ BUYRUK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak-Burun-Boğaz AD Şanlıurfa

Şanlıurfa-Mardin Karayolu üzeri 22. Km Osmanbey kampüsü Şanlıurfa/Türkiye 63050
Telefon: 0 (414) 318 30 31
Faks: 0 (414) 318 31 92
e-mail: aytugbuyruk@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.11.2019

Kabul tarihi / Accepted: 21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.651611

Giriş

Submandibülar bezin primer kitleleri parotis kitlelerine nazaran oldukça nadir görülür. Dolayısı ile bu beze yönelik cerrahilerin önemli bir kısmında sebep tükürük bezinde taş ve genellikle taşa ikincil gelişen tükürük bezi kronik enfeksiyonlarıdır. Otopsi çalışmalarında sialolitiazis insidansı %1 olarak rapor edilmekle birlikte,klinik olarak semptomatik taşlar çok daha nadirdir. Semptomatik taş olgularının %80-92'si submandibüler bez kaynaklıdır (1). Taşın sebep olduğu kronik obstrüksiyon submandibular bezde palpasyonda kitle hissi veren submandibular bezde sertlikle karakterize kronik inflamasyona sebep olabilir. Genellikle asemptomatik olan bu hastalarda herhangi bir tedavi gerekmeyebilir fakat sık tekrarlayan akut inflamasyon ve özellikle yemek sonrası submandibular bölgede şişlik ve ağrı, submandibular bez eksizyonunu zorunlu kılar. Submandibular bez eksizyonu, siyalolithiasis, kronik siyaloadenit ve tümör gibi submandibular bezin birçok hastalığının tedavi şeklidir (2). Tüm baş boyun tümörlerinin %3'ü tükürük bezlerinde görülür. Bunların %70-80'i parotis bezinde, %10'u submandibular bezde, %1'i minör tükürük bezlerinde görülür (3,4). Submandibular bezde görülenlerin yaklaşık %50'si malignder. Submandibular bez malign tümörleri için de en sık adenokistik karsinomaya rastlanmaktadır (3). Benign tümör olarak ise submandibular bezde aynı parotis bezinde olduğu gibi en sık pleomorfik adenoma rastlanmaktadır (5,6). Trans servikal submandibülar bez eksizyonu kronik sialadenit,sialolitiazis, benign ya da malign bez tümörlerinde tanı yada tedavi amaçlı uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fakat literatürde, submandibüler bez eksizyonu ile ilgili uzun dönem geniş olgu serisi bildirimi kısıtlı sayıda mevcuttur (7). Bu çalışma kliniğimizde yapılan cerrahileri bilim camiasıyla paylaşmak bu sırada literatürde ülkemizde ve yurtdışında submandibular cerrahi ile ilgili güncel yaklaşımları takip etmek ve katkı sunmak açısından önem arz etmektedir.

Materyal ve Metod

Bu çalışma, 2005-2019 yılları arasında üçüncü basamak bir hastane olan Harran Araştırma ve Uygulama hastanesi Kulak-Burun-Boğaz kliniğinde submandibular bez eksizyonu yapılmış olan 45 hastaya ait dosya bilgileri kullanılarak geriye dönük olarak düzenlendi. Kliniğimizde submandibular bez eksizyonu yapılan hastalara ait semptom, demografik özellikler, klinik ve radyolojik tanı yöntemleri, cerrahi spesmen histo-patolojik bulguları ve cerrahi komplikasyonlar hasta dosyalarından geriye dönük olarak taranarak elde edildi.Veriler SPSS versiyon 20'ye aktarılarak program frekans, yüzdelik dilimler, ortanca, ortalama ve standart sapmaları hesaplamak için kullanıldı.Ayrıca cinsiyet, yaş,tümör tarafı arasında anlamlı fark olup olmadığı kikare testiyle analiz edildi. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylanmış ve 28/08/2019 tarih, E.35566 sayılı izni ile yürütülmüştür.

Bulgular

Çalışmada 46 hastanın dosyası tarandı fakat bir hastanın patolojisinin submandibular bezden kaynaklanmadığı (submandibular bölge lipomu) anlaşılarak çalışma dışı bırakılmıştır.26 erkek,19 kadın olmak üzere 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama yaş 36.2(10-72) idi. Hastaların 23'ünde (%51.1) sol, 22'sinde (%48.9) sağ submandibülar tükürük bezi eksizyonu yapıldı. Hastaların 30'u (%66.6) ağrılı şişlik, 15'i (%33.3) ağrısız şişlik şikayeti ile başvurdu. Submandibülar üçgenin fizik muayene bulgularına göre hastaların 15'inde (%33.3) ele gelen kitle, 20'sinde (%44.5) palpasyonda bez üzerinde ağrı-hassasiyet, 6'sında (%13.3) sert bez, 4'ünde (%8.9) ele gelen taş mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

		Sayı	**%**
Cinsiyet	*Erkek*	26	57.8
	Kadın	19	42.2
Ortalama yaş	*Erkek*	37.3	
	Kadın	34.6	
Taraf	Sağ	22	48.9
	Sol	23	51.1
Bulgular	*Ağrılı submandibular bez*	20	44.5
	Sert submandibular bez	15	33.3
	Ele gelen kitle	6	13.3
	Ele gelen taş	4	8.9
Komplikasyon	*Marjinal mandibular sinir paralizisi*	2	4.5
	Lingual sinir paralizisi	1	2.2
	Enfeksiyon	1	2.2

Tanı yöntemi olarak en sık ultrasonografi (USG) 29 hastada (%64.4) tercih edildi. Ayrıca 23 hastada (%51.1) bilgisayarlı tomografi (BT), 18 hastada (%40) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edildi. 13 hastada hem USG hem BT,11 hastada hem USG hem MRG,iki hastada hem BT hem MRG,bir hastada da her üç tetkik de istenmiştir. Ağrısız şişlik şikayeti ile başvuran ve preoperatif değerlendirmede tümör düşünülen ayrıca yapılan görüntüleme tetkiklerinde histopatolojik korelasyon önerilen 11 hastaya (%24.4) ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılırken, bunlardan 9 hastada benign sitolojik bulgular lehine rapor edildi, bir hastada benign sitolojik bulgular lehine raporlanan ince iğne sonucu submandibular bez eksizyonu sonucu non-hodgkinlenfoma olarak raporlandı, 1 hastada da ince iğne sonucu tanısal değil olarak raporlandı.

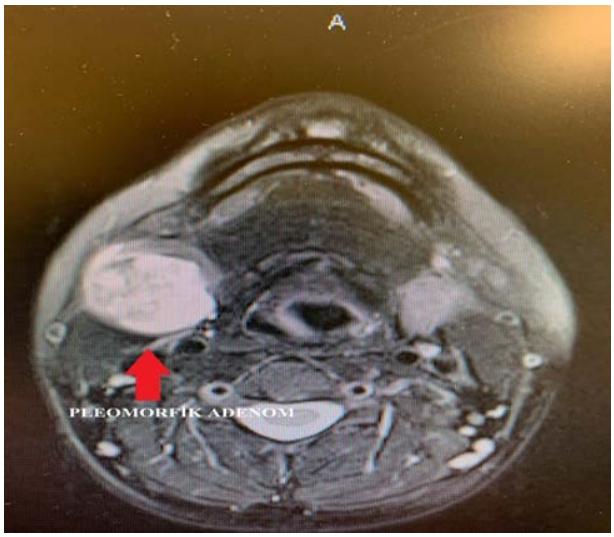
En sık görülen benign tümör %8.9 ile (4 hasta) pleomorfik adenomdu (Şekil 1, Şekil 2) 1 hastada da lenfoepitelyal lezyon görüldü. Malign tümörü olan iki hastanın tanıları lenfoma ve adenoid kistik karsinoma idi. (Tablo 2).Ayrıca bir hasta ranula ve dört hasta kazeifiye granülomatöz lezyon

olarak raporlandı

Tablo 2. Hastaların Histopatolojik Tanıları

Histopatoloji	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	%
Kronik Siyaloadenit	20	36.8	44.5
Siyalolitiyazis	13	38.8	28.9
BENİGN			
Pleomorfik Adenom	4	22	8.9
Lenfoepitelyal lezyon	1	52	2.2
MALİGN			
Adenokistik Karsinom	1	32	2.2
Lenfoma	1	46	2.2
DİĞER			
Ranula	1	23	2.2
Kazeifiye Granülomatöz	4	37	8.9

Şekil 1. Sağ pleomorfik adenom MR görüntüsü



Şekil 2. Sağ pleomorfik adenom MR görüntüsü

Hastalardan 2'sinde (%4.5) fasiyal sinir marjinal mandibular dalında geçici paralizi, bir hastada lingual sinirde geçici paralizi bir hastada ise operasyon sonrası yara yerinde enfeksiyon gelişmiştir. Paraliziler dört hafta içinde ilk on gün 1mg/kg'dan azaltılarak kesilen steroid tedavisi ile sekelsiz düzelmiştir. Yara yeri enfeksiyonu olan hasta yatırılarak parenteral antibiotik tedavisi ile sekelsiz düzelmiştir. Cerrahi sonrası enfeksiyon, taş veya rekürren kitleye bağlı revizyon cerrahiye ihtiyaç duyulmamıştır.

Tartışma

Submandibular bez cerrahilerinin büyük bir kısmı semptomatik hale gelen sialolitiyazis nedeniyle yapılmaktadır(8,9). Submandibular bezde diğer majör tükürük bezlerinden daha fazla sıklıkta taş görülmesinin nedenleri; üretilen tükürük içeriğinin daha alkali yapısı, müsini daha fazla içermesi, bez kanalının daha uzun olması ve kalsiyum, fosfat içeriği bakımından daha zengin olmasından dolayıdır. Patogenezinde; dökülen epitelyum hücreleri, bakteriler ve tükürük müsinlerinden oluşan çekirdek etrafında kalsiyum tuzlarının birikimi neticesinde taşın oluştuğu kabul edilmektedir(10). Tükürük bezi taşları genellikle tek olup yaklaşık %3-4 hastada iki veya daha fazla sayıda olabilmektedir. Submandibular bez taşları parotisin aksine daha çok kanal içi yerleşim gösterir(11,12). Submandibular bezde taşlar her yaşta görülebilmesine karşın en sık 30-60 yaşlar arasında görülür(13). Hastalarımızda da en küçük görülme yaşı 10, en büyük yaş 72, ortalama yaş ise 36.2 olarak tespit edilmiştir.Siyalolithiasis genelikle erkeklerde daha sıktır, bizim çalışmamızda da 26 erkek(%56.5) 19 kadın (%41.3) hastada submandibular bez eksizyonuyla erkeklerin kadınlardan fazla olduğu görülmüştür(14).

Submandibüler bez patolojileri neoplastik ve neoplastik olmayan şeklinde iki grup halinde incelenebilir.Neoplastik submandibüler bez kitleleri tüm tükürük bezi tümörlerinin %8-22'sini oluşturur. Bunların %50-57'si benign geri kalanı malign tümörlerdir (15). Submandibular bez malign tümörlerinin sık görülmemesi geniş vaka serilerinin olmaması cerrahi ve cerrahi dışı tedaviler hakkında fikir birliği oluşmasını zorlaştırmaktadır.Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık benign tümörler (%11.1), bunlar içinde de en sık pleomorfik adenom 4 hasta, (%8.9) tanı almıştır. Toplam malign tümör oranımız oldukça düşük olup (%4.5), primer malign tümör olarak adeno kistik karsinom göze çarpmaktadır.Adeno kistik karsinom tanısı alan hastamız tedavisini başka merkezde sürdürmek isteyip takibimizden çıkmıştır.

Çocuklarda tükürük bezi tümörleri erişkinlerden çok daha düşük orandadır ,submandibular beze oranla parotis kitleleri çocuklarda 10 kat fazla görülür(16). Bu nedenle de pediatrik submandibuler bez tümörleri daha çok olgu sunumları şeklinde sporadik olarak bildirilmektedir. Bizim vaka serimizde beş çocuk yer almıştır. Bunlardan ikisi pleomorfik adenom birisi kronik sialoadenit,birisi sialolitiazis ve birisi de kazeifiye granülomatöz lezyon olarak rapor edildi.Çocuklardan en küçüğü 10 yaşında en büyüğü 16 yaşında idi.

Submandibular taşların yaklaşık %80'inin radyoopak olması nedeniyle tanıda direkt grafiler yardımcı olabilmektedir. Ön-arka pozisyonda ağız açık iken çekilen grafiler de taşların görülme ihtimali artmaktadır. Bu grafilerde görülen kalsifikasyonlar her ne kadar taş lehine yorumlansa da, ayrıcı tanıda tüberküloza bağlı kalsifiye lenfadenopati, flebit, lingual arter aterosklerozu düşünülmelidir(17,18). Submandibular bez taşlarının kesin tanısında sialografi ve Bilgisayarlı Tomografi(BT) kullanılabilir. Sialografi kullanılabilecek en temel yöntemken gerek kontrast alerjisi, gerekse yeterli teknisyen desteği alamadığımızdan kliniğimizde uygulanamamaktadır. Bilgisayarlı tomografi ise 23 hastada çekilmiş ve 22 hastada taş tesbit edilmiştir. Ama USG noninvaziv olması, maliyetinin az olması ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle taş tanısında kullanılan en yaygın yöntemdir(9,19). Submandibüler bez lezyonlarında USG önemli bir tanı aracıdır. Özellikle submandibüler bez yüzeyel lezyonlarında oldukça faydalıdır (6). Papaspyrou , sialolitiazis tanısında USG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %87 ve %81.3 olarak rapor etmiştir(20). Bizim hasta serimizde de klinisyenlerin en sık tercih ettiği tetkik 29 hastada (%64.4) oranıyla USG olmuştur ayrıca 23 hastada (%51.1) BT, 18 hastada (%40) MRG'ye ayırıcı tanı için ihtiyaç duyulmuştur.

Baş boyun kitleleri içinde, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) literatürde en düşük sensitiviteyi submandibular bez kitlelerinde göstermiştir(21). Olubaniyi ve ark. bu bölge neoplastik patolojilerinde biyopsi metodlarını karşılaştırdığı bir çalışmasında ince iğne aspirasyon biyopsilerinde yaklaşık %73 oranında tanı konulamadığını rapor etmiştir(22). Ayrıca ince iğne biyopsi düşük dereceli lenfoma ve reaktif nodal hiperplazi ayrımında çoğu zaman yetersiz kalacağından birçok hastada eksizyonel biyopsi endikasyonu oluşturur(23). Görüntüleme yöntemlerinde taş tesbit edilemeyen ve radyolog tarafından histopatolojik korelasyon önerilen 11 hastada (%24.4) İİAB yapıldı. Hastalardan 10'unda benign sitoloji , bir hastada tanısal değil şeklinde raporlandı. İİAB sonucu benign sitoloji şeklinde raporlanan hastaların birinde submandibular gland eksizyonu sonrası patoloji raporu non-hodgkin lenfoma olarak geldi.

Trans servikal submandibüler bez cerrahileri sonrası geçici marjinal mandibüler sinir (MMS) hasarı literatürde %36, kalıcı ise %12 gibi yüksek oranlara kadar bildirilmektedir(24,25). Bizim hastalarımızın ikisinde postoperatif MMS paralizisi görüldü, hastaların 10 günlük tedavi sonrası 4 haftalık takipte spontan düzeldiği görüldü. Beze yönelik trans servikal cerrahi yaklaşımda MMS hasarı riskini azaltmaya yönelik subplatismal mandibula korpusundan yaklaşık iki parmak inferiordan yaklaşarak sinirin aranmadığı teknik kullanılmıştır.

Springborg ve ark. 139 hastalık serilerinde %9.4 oranında postoperatif enfeksiyon bildirmişlerdir(7). Bu komplikasyonu engellemek açısından preoperatif antibiyotik profilaksisi kullandıklarını rapor etmişlerdir. Biz kliniğimizde preoperatif profilaksi kullanmamaktayız. Ancak postoperatif dönemde 10 gün profilaktik antibiyotik uygulamaktayız. Bizim serimizde bir vakada taburculuk sonrası yara yeri enfeksiyonu gelişti, hasta tekrar yatırılarak tedavi edildi. Bir hastamızda da geçici lingual sinir paralizisi gelişti, takipte 4 hafta sonra hastanın şikayetleri düzeldi. Bir diğer komplikasyon post op hematomdur. Preuss ve ark.'nın yaptığı çalışmada post op hematom %2 oranında görülmüştür(26). Bizim hastalarımızda post operatif hematoma rastlanmadı. Cerrahi komplikasyonlar arasında hipoglossal sinir hasarı oldukça nadir rapor edilmiştir (%0-1.4) (7). Bu durum, sinirin bez alt 1/3'ünün inferomedialinde digastrik kas posterior karnı tarafından kısmen korunaklı bir bölgede yerleşmesinden kaynaklanır. Vakalarımızda hipoglossal sinir hasarına rastlanmadı.

Sonuç; Submandibuler bezde kitle şikayeti ile başvuran hastalarda tanı çoğunlukla kronik sialadenit ve sialolitiazis olmuştur. Trans servikal submandibuler bez eksizyonu,cerrahi tekniklere uyulduğunda ve seçilmiş hastalara uygulandığında,düşük komplikasyon ve nüks oranlarıyla yüz güldürücüdür. Hasta sayımızın yüksek rakamlara ulaşmaması, hastalarımızın bir kısmının tedavisini başka merkezde sürdürme isteği post-op takiplerimizi aksatması çalışmamızın limitasyonlarıdır. Cerrahi sahaya yakın sinirlerde oluşabilecek hasar sonucu gelişecek nörolojik komplikasyonlardan cerrahi kurallara uygun yaklaşım ve dokulara saygılı yaklaşım ile kaçınılabilir.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (28/08/2019-E.35566 tarih ve sayılı karar).

Kaynaklar

1. Açıkalın RM, Özbay İ, Veyseller B, et al. Submandibular Bez Eksizyonu: 43 Olgunun Analizi. Haseki Tıp Bülteni 2014;52(3):199-201. doi: 10.4274/haseki.1374

2. Dalgic A, Karakoc O, Karahatay S, et al. Submandibular triangle masses. The Journal of craniofacial surgery 2013;24(5):e529-31. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182a238f9

3. Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. The Laryngoscope 2004;114(10):1856-60.

4. Erbek SS, Koycu A, Topal O, Erbek HS, Ozluoglu LN. Submandibular Gland Surgery: Our Clinical Experience. Turkish archives of otorhinolaryngology 2016;54(1):16-20. doi: 10.5152/tao.2016.1467

5. Harrison J, Epivatianos A, Bhatia S. Role of microliths in the aetiology of chronic submandibular sialadenitis: a clinicopathological investigation of 154 cases. Histopathology 1997;31(3):237-51.

6. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. European journal of radiology 2008;66(3):419-36. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.01.027

7. Springborg LK, Moller MN. Submandibular gland excision: long-term clinical outcome in 139 patients operated in a single institution. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies 2013;270(4):1441-6. doi: 10.1007/s00405-012-2175-48.

8. Bodner L, Azaz B. Submandibular sialolithiasis in children. J Oral

Maxillofac Surg 1982;40(9):55l-4.
9. Berçin S, Kutluhan A, Yurttaş V, Kanmaz A. Submandibuler sialolit-yazise yaklaşımımız. Yeni Tıp Dergisi 2009;26: 16-19.
10. Siddiqui SJ. Sialolithiasis: an unusually large submandibular salivary stone. Br Dent J 2002;193:89-91.
11. Perrotta RJ, Williams JR, Selfe RW: Simultaneous bilateral parotid and submandibular gland calculi. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1978;104(8):469-70.
12. Lustmann J, Regev E, Melamed Y. Sialolithiasis: A survey on 245 patients and a review of the literature Int J Oral Maxillofacial Surg 1990;19 (3):135-8.
13. Isacsson G, Isberg A, Haverling M, Lundquist PG. Salivary calculi and chronic sialoadenitis of the submandibular gland: A radiographic and histologic study. Oral Surg 1984;58(5): 622-7.
14. Work WP, Hecht DW. Inflammatory diseases of the majorsalivary glands In: Papparella MM, Shumrick DF, editors.Otolaryngology Philadelphia. WB Saunders; 1980; p. 2235- 43.
15. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. Head Neck Surg 1986; 8: 177-84.
16. Bentz BG, Hughes CA, Lüdemann JP, Maddalozzo J. Masses of the salivary gland region in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1435-9.
17. Paul D, Chaulan SR. Salivary megalith with a sialo-cutaneous and a sialo-oral fistula: A case report. J Laryngol Otol 1995;109(8):767-9.
18. Rice DH. Diseases of the salivary glands non-neoplastic. In: Bailey BJ, Johnson JT, Kohut RI, eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. Vol 1. Philadelphia: JB, Lippincott; 1993. p. 475-84.
19. Lustmann J, Regev E, Melamed Y. Sialolithiasis: A survey on 245 patients and a review of the literature Int J Oral Maxillofacial Surg 1990;19 (3):135-8.
20. Papaspyrou G, Werner JA, Sesterhenn AM. Transcervical extirpationof the submandibular gland: the University of Marburgexperience. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271: 2009-12
21. Yılmaz İ, Çağıcı C A, Çaylaklı F, Akdoğan V, Özlüoğlu L N. Baş-Boyun kitlelerinde İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 2008;18(4):211-15.
22. Olubaniyi BO, Chow V, Mandalia U, Haldar S, Gok G, Michl P,et al. Evaluation of biopsy methods in the diagnosis of submandibularspace pathology. Int J Oral Maxillofac Surg 2014; 43: 281-5.
23. Sellon E, Moody A, Howlett D. Ultrasound guided core biopsyis the diagnostic tool of choice in salivary gland swellings. BMJ 2012; 345: e7782.
24. Smith WP, Peters WJ, Markus AF. Submandibular gland surgery:an audit of clinical findings, pathology and postoperative morbidity. Ann R Coll Surg Eng 1993; 75: 164-7.
25. De M, Kumar Singh P, Johnson AP. Morbidity associated withsubmandibular gland excision: a retrospective analysis. Internat JHead Neck Surg 2006; 1: 1
26. Preuss SF, Klussmann JP, Wittekindt C, Drebber U, Beutner D, Guntinas-Lichius O. Submandibular gland excision: 15 years of experience. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:953-7.

Araştırma Makalesi / Research Article

OSAS'lı Hastalarda Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarının Prevelansının Değerlendirilmesi

Evaluation of Prevalence of Temporomandibular Joint Disorders in Patients with OSAS

Saim YANIK [1], Mehmet Emrah POLAT [1], Zafer Hasan Ali SAK [2]

1 Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
2 Harran Üniversitesi Tıp Hekimliği Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Çalışmamızın amacı polisomnografi (PSG) ile Obstrüktif Uyku Apne sendromu (OSAS) teşhisi konmuş 54 hastada Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlığı prevelansını, ve OSAS'ın yaş ve cinsiyet ile ilişkisini araştırmaktır.
Materyal ve Metod: Çalışmamıza Ocak 2018 – Haziran 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında OSAS teşhisi konmuş fakat OSAS tedavisine başlanmamış 54 hasta dâhil edildi. OSAS teşhisi konmuş hastalar Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine yönlendirildi. Bu hastaların TME muayenesi tek hekim tarafından bilateral olarak yapıldı. Muayene esnasında TME rahatsızlığına bakıldı. Teşhis edilen rahatsızlıklar TME rahatsızlığı/eksen 1 (RDC/TMD Axis 1) sınıflandırmasına göre klasifiye edildi. Ayrıca hastaların yaş ve cinsiyetleri de kayıt edildi.
Bulgular: Elde edilen sonuçlara göre hastaların % 75,9'u erkek, % 24,1'i kadındır. % 24,1'inde bruksizm, % 9,3'ünde redüksiyonlu disk deplasmanı vardır. Apne/Hipopne indeksi (AHİ) indeksine göre hastaların % 70,4'ünde ağır derecede, % 20,4'ünde orta derece, % 9,3'ünde hafif derecede OSAS bulunmaktaydı. Hastaların yaş ortalaması yaklaşık 50, hafif derecede OSAS grubunun yaş ortalaması 33,4, orta derecede OSAS grubunun yaş ortalaması 49,3 ve ağır derecede OSAS grubunun yaş ortalaması ise 51,8'dır. Test istatistiğinin anlamlılık değerlerine göre, hastalık derecesi ile yalnızca yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Çoklu karşılaştırma testi bulgularına göre ağır derecede OSAS teşhisi konulan hastaların yaş ortalamaları, hafif derecede OSAS teşhisi konulan hastalara göre anlamlı ölçüde yüksektir. Diğer tüm faktörlerle hastalık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).
Sonuç: OSAS erkelerde ve ilerleyen yaşlarda daha yüksek oranda görülmektedir ve yaş ilerledikçe hastalığın şiddeti de artmaktadır. Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda üçte birinde TME rahatsızlığının eşlik ettiği görülmüş olup en sık gözlenen TME rahatsızlığı bruksizm olarak kaydedilmiştir. Yazarlar bunun nedeni olarak uyku kalitesinin bozulmasının hastalarda psikolojik strese yol açtığını ve sonuç olarak bruksizmi tetiklediğini düşünmektedir. Bununla birlikte çalışmanın daha geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılmasına ve ayrıca OSAS'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası TME rahatsızlığı bulgularını karşılaştıran ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular eklem rahatsızlığı, OSAS, Yaş, Cinsiyet

Abstract

Background: The aim of our study was to investigate the prevalence of Temporomandibular Joint (TMJ) disorder in 54 patients diagnosed with Obstructive Sleep Apnea syndrome (OSAS) by polysomnography (PSG) and to invetigate age and sex relationship.
Materials and Methods: 54 patients who were diagnosed with OSAS Between January 2018 and June 2018, in the Department of Pulmonology, Faculty of Medicine, Harran University were included in this study. Patients diagnosed with OSAS were referred to the Oral, Dental and Maxillofacial Surgery Clinic of the Faculty of Dentistry at Harran University. TME examination of these patients was performed bilaterally by the same physician. TME was examined during the examination. The diagnosed ailments were classed according to the RDC/TMD Axis 1 classification. The age and sex of the patients were also recorded.
Results: According to the results, 75.9% of the patients were male and 24.1% were female. 24.1% have bruxism and 9.3% have reduced disc displacement. According to the ahi index, 70.4% of patients had severe, 20.4% had moderate, 9.3% had mild OSAS. The mean age of the patients was approximately 50, the mean age of the mild Osas group was 33.4, the mean age of the moderate OSAS group was 49.3 and the mean age of the severe OSAS group was 51.8. According to the significance values of the test statistics, there was a statistically significant relationship between the degree of disease and age groups only ($p<0.05$). The average age of patients diagnosed with severe OSAS is significantly higher than those diagnosed with mild OSAS, according to the findings of the multiple comparison test. There was no statistically significant association between all other factors and the degree of disease ($p>0.05$).
Conclusions: OSAS is more common in men and in later ages, and the severity of the disease increases as age progresses. In our study, TME disorder was observed in one third of patients with OSAS and bruxism was recorded as the most common TME disorder group. The authors consider this to be due to impaired sleep quality leading to psychological stress in patients and consequently triggering bruxism. However, the study needs to be carried out on the wider patient population and further studies comparing the findings of TME disease before and after treatment of patients with OSAS are needed.

Key words: Temporomandibular joint diseases, OSAS, Age, Sex

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Saim YANIK

Harran Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, 63300, Şanlıurfa
e-mail: saimyanik@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
28.11.2019

Kabul tarihi / Accepted:
21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.652214

Giriş

Temporomandibular eklem (TME) dışkulak yolunun hemen önünde yer alan, mandibular kemiğin kondili ile kafatasındaki madibular fossa arasında, menteşe ve kayma hareketi yapabilen diatrodial sinoviyal bir eklemdir ve kompleks bir yapıya sahiptir (1).

TME rahatsızlıkları toplumda sık gözlenen, çiğneme kaslarını ve TME komponentlerini içeren bir hastalık grubudur (2). Genel belirtileri kulak önü bölgesinde ve çiğneme kaslarında ağrı, çene hareketlerinde kısıtlılık ve asimetri, baş ağrısı, TME bölgesinde ses ve uyku bozukluklarıdır. TME hastalıkları aynı zamanda orofasiyal bölgenin odontojen olmayan ağrılarının baş etkenidir (1).

TME rahatsızlıklarının kompleks ve çok faktörlü bir etiyolojisi vardır. Bunlar arasında, fiziksel, psikolojik ve psikososyal sebepler bulunmaktadır (3). Bu rahatsızlıkların etyolojisinde kas hiperfonksiyonu, hormonal değişiklikler, travma ve eklem ile ilişkili internal düzensizlikler rol oynamakla birlikte, cinsiyet en belirgin risk faktörüdür (3). Kadın popülasyonu, hastalığın en sık gözlendiği cinsiyet olup, 20 ila 40 yaş aralığı başlangıç yaş aralığı olarak bildirilmiştir (4).

TME rahatsızlığı sınıflandırmak için Araştırma Tanı Kriterleri (RDC/TME rahatsızlığı) yaygın olarak kullanılmakta olup 2 değerlendirme bileşenine sahiptir. Eksen I, klinik ve radyografik bir değerlendirme olup, myo-fasiyal ağrı, disk yer değiştirme ve artralji, artrit ve artrozu ayırt etmek için, Eksen II ise, psikolojik durumu ve ağrıya bağlı rahatsızlığı değerlendirir (5).

Obstrüktif Uyku Apne sendromu (OSAS) uyku periyodu boyunca tekrarlayan apne veya hipopnelerle karakterize, bu süreci takiben sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ve arousollerle seyreden bir hastalıktır. Buna bağlı olarak başta nörolojik ve kardiyovasküler olmak üzere pek çok ciddi komplikasyona yol açabilen bir durumdur (6). "Uyku apne sendromu" terimi 1973 yılında ilk kez Guilleminault (7) ve arkadaşları tarafından tıp literatüründe kullanılmış olup toplumdaki prevalansı %30–70 arasında değişmektedir (8).

OSAS'a sebep olan faktörler arasında; ileri yaş, cinsiyet, kısa kalın boyun yapısı, kraniyofasiyal anomaliler (mikrognati, retrognati gibi), obezite, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı sayılabilir (9,10).

Klinik olarak OSAS'lı hastalarda en belirgin semptom horlamadır. Horlama dışında havayolunun obstrüksiyona uğraması ile gelişen apne, nokturi, gece terlemesi, gece ağız kuruluğu sık uyanma gibi gece semptomları ve baş ağrısı, gün içi aşırı uykululuk hali, konsantrasyon bozukluğu, kognitif ve duygu durum değişiklikleri gibi gündüz semptomları gözlenmektedir. Önemli sağlık problemlerine neden olabilen OSAS'ın tanısını koyabilmek için klinik değerlendirmede alınan ayrıntılı anamnez dışında biyokimyasal bir parametre bulunmamakta ve fizik muayene yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla tanı için klinik değerlendirmenin yanı sıra uyku ile ilişkili solunum bozukluğu varlığını objektif olarak göstermek gerekmektedir. Günümüzde hala solunum ile ilişkili uyku bozuklukları tanısında altın standart tanı testi, uyku laboratuvarında yapılan polisomnografidir (PSG) (11).

Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi semptomları olan hastada yapılan PSG'de apne-hipopne indeksinin (AHİ) 5'in üzerinde olması tanı koydurucudur (12). Polisomnografi; OSAS tanısı ve derecesinin belirlenmesinde kullanılan önemli bir tanı yöntemi olmakla birlikte obstruktif patolojiyi sağlamaya yönelik bilgi sağlamamaktadır (13).

Yapılan bu çalışmanın amacı PSG ile OSAS teşhisi konmuş 54 hastada TME rahatsızlığı prevelansını araştırmak, yaş ve cinsiyet ilişkisine de bakmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Ocak 2018–Haziran 2018 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında OSAS teşhisi konmuş fakat OSAS tedavisine başlanmamış 54 hasta dâhil edildi. Çalışmamıza Harran Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nden 01/07/2019-E.27762 tarih ve sayılı çalışma izni alınmıştır. Hastalara OSAS teşhisi şu şekilde konulmuştur. Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Uyku Laboratuvarında gece horlama ve/veya gündüz aşırı uykululuk belirtileri bulunan ve tüm gece polisomnografi (PSG) uygulanan 54 OSAS olgunun verileri değerlendirildi. Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali yakınmaları bulunan hastalara spontan gece uykusu ile elli beş kanallı Alice-5 Diagnostic Sleep System (Philips Respironics, Murrysville, USA) polisomnograf ile video monitorizasyonu eşliğinde, solunum ve yüzeyel bacak EMG kaydıyla tüm gece polisomnografi yapıldı, kayıtlar AASM 2 Skorlama kurallarına göre manüel olarak skorlandı. OSAS varlığı AHİ ne göre her saat başı apne ve hipopne ataklarının sıklığına dayanarak belirlendi. Apne en az 10 saniye süreyle termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde %90 azalması şeklinde kabul edilirken, hipopne ise en az 10 saniye süreli nazal basınç sinyalinde bazale göre % 30'luk azalmayla oksijen satürasyonunda %4' lük düşüş veya arousal (uyanma reaksiyonu) ile sonuçlanması yine hipopne nazal basınç sinyalinde bazale göre % 50'lik azalmayla oksijen satürasyonunda %3'lük düşüş veya arousal (uyanma reaksiyonu) ile sonuçlanması kabul edildi. AHİ'ne göre saatte 5'ten az olay basit horlama veya normal kabul edilirken, 5 ve daha fazla olayın gözlenmesi OSAS olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan olgular üç gruba ayrıldı. AHİ: 5-15 hafif OSAS, AHİ: 16-30 orta OSAS, AHİ ≥ 30 / saat ağır OSAS grubu kabul edildi.

OSAS teşhisi konmuş hastalar Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniğine yönlendirildi. Bu hastaların TME muayenesi tek hekim tarafından bilateral olarak yapıldı. Muayene esnasında TME ra-

hatsızlığına bakıldı. Teşhis edilen rahatsızlıklar TME rahatsızlığı/eksen 1 sınıflandırmasına göre klasifiye edildi. Ayrıca hastaların yaş ve cinsiyetleri de kayıt edildi.

Bu çalışmanın veri analizi aşamasında frekans analizi, tanımlayıcı istatistiksel veri analizi, normallik testleri ve istatistiksel hipotez testleri kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki çapraz tablo bulgularına göre hücrelerin beklenen değerleri son derece düşük olduğu durumlarda (n<5), klasik ki-kare testi yerine Fisher testi uygulanmıştır. Ayrıca derece gruplarına ait karşılaştırmalarda örneklem sayısı grup bazında çok düşük olduğundan (n<10) Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Uygulamalar R project (R Core Team, 2019) ve IBM SPSS 22 yazılımı kullanılarak hazırlanmıştır.

Bulgular

Tablo 1 de hastaların cinsiyet, yaş ortalaması, hastalık derecesi ve redüksiyonlu disk deplasmanı arasındaki ilişki ve hastalık derecesi ve bruksizm arasındaki ilişkiye ait sonuçlar verilmiştir.

Tablo 1. Hastalık grupları ve bu grupların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş*	OSAS skoru	n	**Yaş ortalaması**	p
	AHİ (5-15)a	5	33,400	0.021
	AHİ (16-30)	11	49,360	
	AHİ (>30)a	38	51,840	
	Toplam	54		
a: Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır.				
Cinsiyet **	OSAS skoru	Erkek	**Kadın**	p
	AHİ (5-15)	100,00 % (5)	0,00 % (0)	0.345
	AHİ (16-30)	63,64 % (7)	36,36 % (4)	
	AHİ (>30)	76,32 % (29)	23,68 % (9)	
Toplam	54	41	13	
Bruksizm**	OSAS skoru	Yok	Var	p
	AHİ (5-15)	100,00 % (5)	0,00 % (0)	0.534
	AHİ (16-30)	72,73 % (8)	27,27 % (3)	
	AHİ (>30)	73,68 % (28)	26,32 % (10)	
Toplam	54	41	13	
Redüksiyonlu disk **deplasmanı****	OSAS skoru	Yok	Var	p
	AHİ (5-15)	80,00 % (4)	20,00 % (1)	0.584
	AHİ (16-30)	90,91 % (10)	9,09 % (1)	
	AHİ (>30)	92,11 % (35)	7,89 % (3)	
Toplam	54	49	5	

** Kruskal-Wallis Testi ** Fisher Testi*

Bu sonuçlara göre hastaların % 75,9'u erkek, %24,1'i kadındır. %24,1'inde bruksizm, %9,3'ünde redüksiyonlu disk deplasmanı vardır. AHİ indeksine göre hastaların % 70,4'ünde ağır derecede OSAS, %20,4'ünde orta derece OSAS, %9,3'ünde hafif derecede OSAS bulunmaktadır. Hastaların yaş ortalaması yaklaşık 50, hafif derecede OSAS grubunun yaş ortalaması 33.400, orta derecede OSAS grubunun yaş ortalaması 49.360 ve ağır derecede OSAS grubunun yaş ortalaması ise 51.840 dır. Test istatistiğinin anlamlılık değerlerine göre, hastalık derecesi ile yalnızca yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Çoklu karşılaştırma testi (Post-Hoc) bulgularına göre 3. derece olan hastaların yaş ortalamaları, 1. derece hastalara göre anlamlı ölçüde yüksektir. Diğer tüm faktörlerle hastalık derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Tartışma

TME rahatsızlığı, kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının bir alt grubudur ve yüz bölgesinde odontojenik kaynaklı nedenlerinden sonra en sık görülen ağrı nedenidir. TME rahatsızlığı olan kişilerin en sık şikâyeti mandibular fonksiyonun neden olduğu veya şiddetlendirdiği fasiyal veya TME bölgesinde ağrıdır. Belirtiler arasında ağız açıklığı sırasında sapma olan veya olmayan sınırlı mandibula artikülasyonu, eklem sesi, baş ağrıları ve uyku kalitesindeki değişiklikler bulunur (14). TME bozuklukları çoğunlukla kondil-artiküler disk kompleksi ve eklem yüzeylerinin yapısal uyumsuzluğu ile ilgili problemleri içerir. Çiğneme kaslarını etkileyen hastalıklar ise kas TME rahatsızlığı olarak sınıflandırılır (14). Nüfusun% 50 ila% 80'inin en az bir TME rahatsızlığı belirtisi veya semptomu olduğu tahmin edilmektedir. TME rahatsızlığından etkilenen bireylerin neredeyse %10'u tedavi gerektirmektedir, çünkü hastalık ciddi fonksiyonel kısıtlamalara (çiğneme ve ağzını açmada) ve bireyin sosyal aktiviteleri katılamamasına hatta çalışamamasına neden olabilir (15). 20 ila 50 yaş arası kadınların TME rahatsızlığı nedeni ile başvuru oranı erkeklere göre beş kat daha yüksektir (15). TME rahatsızlıkları multifaktöriyel etiyolojiye sahiptir ve bir veya daha fazla faktör başlangıçta veya devamında katkıda bulunabilir. Bu faktörler arasında anatomik değişiklikler, makrotravmalar, mikrotravmalar, okluzal dengesizlikler, parafonksiyonel alışkanlıklar ve duygusal stres gibi sistemik durumlar bulunur. Bu faktörlerin her bireyde nasıl etkileşime girip TME rahatsızlığına neden olduğu hala bilinmemektedir (14). Mandibular fonksiyon ağrısına ek olarak, TME rahatsızlığı hastaları sıklıkla eklem sesi, baş ağrısı, bruxism ve zayıf, huzursuz uyku bildirmektedir (15).

Yapılan birçok çalışmada OSAS'ın TME rahatsızlıkları dâhil olmak üzere kronik ağrı bozuklukları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. (16,17). Cunali ve ark. PSG ile hafif veya orta dereceli OSAS tanısı olan 87 erişkin hastanın 32'sinde (% 36,8) TME rahatsızlığı kriterlerine göre belirlenen TME rahatsızlığı olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Smith ve ark. 2009, TME rahatsızlığı tabanlı miyofasiyal ağrılı 53 hastanın 11 yetişkinine (%28) polisomnografi ile OSAS tanısı olduğunu belirtmişlerdir. Sanders ve ark. (18) 2013 yılında, diğer çalışmalardan farklı olarak yapmış oldukları OPPERA (Orofasiyal Ağrı Prospektif Değerlendirme ve Risk Değerlendirmesi) çalışmasında OSAS bulguları ile ilk başlangıç TME rahatsızlığı ve

kronik TME rahatsızlığı arasındaki ilişkiye bakmışlar ve OSAS ile TME rahatsızlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada toplam 54 OSAS'lı hastanın 13'ünde bruksizm (%24,1), 5'inde ise (%9,3) redüksiyonlu disk deplasmanı tanısı konmuştur. OSAS'ın derecesi ile redüksiyonlu disk deplasmanı ve bruksizm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05).

Uyku bozuklukları objektif ve subjektif ölçümler kullanılarak klinik değerlendirme ile teşhis edilebilir. Objektif ölçümlerden PSG çok önemlidir, çünkü uyku mimarisinin değerlendirilmesine izin verir. Çoğu uyku bozukluğunun teşhisinde altın standart olarak kabul edilir. PSG'de hastanın elektroensefalogramı, elektrookülogram, elektromiyogram, nazal hava akımı ve nabız oksimetrisini poligrafide kaydetmek gibi çeşitli fizyolojik ölçümler elde etmek için çeşitli yöntemler kullanır. Bununla birlikte, bu test yeterli teçhizata ve özel olarak eğitilmiş insan kaynağına sahip olmayı ve büyük finansal yatırımları gerektirdiğinden testin kullanılabilirliğini kısıtlıdır.(19) Veiga ve ark. (20) uyku kalitesi TME rahatsızlığı arasındaki ilişkiyi inceleyen yayınlar üzerinde yaptıkları derlemede 13 adet yayına ulaşabildikleri ve bu yayınlardan 8 inin anket, 3 ünün nonstandardize sorular ve sadece ikisinde PSG kullandığını belirtmiştir. Yapmış olduğumuz bu araştırma çalışmasında bütün hastalara PSG ile Harran Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında OSAS teşhisi konulmuştur.

OSAS uyku esnasında, üst hava yollarında, çeşitli nedenlerden dolayı meydana gelen tekrarlayıcı daralmalar sonucu oluşan bir durumdur ve OSAS, bireylerin yaşam kalitesini azaltan ve yaşamı tehdit edebilen bir hastalıktır (21). OSAS'ın yetişkin popülasyonu daha fazla oranda etkilediği ve yaş ilerledikçe hastalığın görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (22). Arısoy ve ark. (23) OSAS tanısı almış hastaların özelliklerini inceledikleri çalışmada yaş ortalamasını 51,3 olarak belirtmişlerdir. Doğan ver ark. (24) OSAS klinik şüphesinde hipotiroidizm sıklığını belirlemeyi amaçladıkları çalışmalarında hafif OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 38,25, orta OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 38,91 ve ağır OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 39,89 olarak bulmuşlardır. Alaçam ve ark. (12) ise hafif OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 51,2, orta OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 59,3, ağır OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 50,3 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise OSAS'lı hastaların yaş ortalaması 49,63, AHİ indeksine göre hafif OSAS'lı hastaların yaş ortalaması 33,4, orta OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını 49,36, ağır OSAS'lı hastaların yaş ortalamasını ise 51,84 tür. Hastalık derecesi ile yaş grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.05), ağır OSAS'lı olan hastaların yaş ortalamaları, hafif OSAS'lı hastalara göre anlamlı ölçüde yüksektir. Bu sonuca göre yaş ilerledikçe hastalığın derecesi artmaktadır ve yapılmış olan diğer çalışmalarla uyumludur.

Epidemiyolojik Uyku Çalışması (Episono) verilerine göre, çalışılan kişilerin yaklaşık % 32'sinde OSAS bulunmaktadır (25). OSAS 30 yıl önce çok nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmiştir (26), ancak son epidemiyolojik çalışmalar şaşırtıcı derecede OSAS prevalansının yüksek olduğunu göstermiştir. AHİ⩾15 ile tanımlandığı gibi orta yaşlı popülasyonda erkeklerin %50'sinde ve kadınların %25'inde orta ila şiddetli OSAS bulunmuştur (27).

Geçtiğimiz 30 yıl boyunca, obezite seviyelerinin dramatik bir şekilde yükselmesi, kısmende olsa OSAS prevalansındaki artışı açıklamıştır (26). Bununla birlikte, artan obezite sadece açıklayıcı değişken olmayabileceği ve puanlama kriterlerindeki değişimlerde OSAS teşhisindeki artışa katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (28). İzlanda'da yapılan prevelans çalışmasında orta yaşlı genel popülasyonun, % 15,4'ünün AHİ ⩾15 olduğu ve toplumun % 3,6'sının zaten OSAS tedavisi aldığı ve bu popülasyonda OSAS prevalansının %19 olduğu gösterilmiştir (29). Fraklin ve ark. (30) yapmış oldukları çalışmalarında, 1993-2013 yılları arasında yayınlanan ABD, Çin, Japonya, Hindistan, Kore, Japonya ve İsveç'ten 11 nüfus temelli epidemiyolojik çalışma tespit etmişler. AHİ ≥ 5'te tanımlanan OSAS prevalansının erkeklerde ortalama % 22 ve kadınlarda %17 olduğunu belirmişlerdir. Farklı çalışmalarda görülme sıklığı zamanla artmış ve son çalışmalarda OSAS'ın erkeklerin % 37'sinde ve kadınların% 50'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Zaman içindeki farklılıkların AHİ skoru için farklı ekipman, tanımlar, çalışma tasarımı, popülasyonlardaki farklılıklar ve artan miktarda obez denekten kaynaklanıyor olabileceği bildirilmiştir (30). Bu araştırma çalışmasında erkek hastaların kadın hastalara oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Erkek hastalar tüm hasta grubunun % 75,9'unu, kadın hastalar ise %24,1' ini oluşturmaktadır. Bununla birlikte gruplar arasında OSAS'ın derecesi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p>0.05).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'ne göre, uyku bruxism (SB) bir hareket bozukluğu olarak sınıflandırılır ve uyku uyarılma aktivitesiyle ilişkili olarak uyku sırasında dişlerin öğütülmesi veya sıkılması ile karakterize oral bir parafonksiyon olarak tanımlanır (31). Maluly ve ark (32) 1042 birey üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaların %5.5'nin PSG kriterlerine göre SB olduğunu bildirmişlerdir. Kanadalı bir çalışmada 18-80 yaşları arasındaki bireylerde bu hastalığın prevalansını %8 olarak bulmuşlardır.(33) Başka birçok merkezli yapılmış olan çalışmada (İngiltere, Almanya ve İtalya), bu prevalans % 8,2 olarak bildirilmiştir (34), Kato ve ark. (35), 2012 yılında Japonya'da yapmış oldukları çalışmada benzer sonuçları bulmuşlardır. SB ve ritmik çiğneme kası aktivitesinin (RMMA) stres ile modüle olduğu gerçeği ışığında, SB'li bireyler psikolojik strese karşı yüksek hassasiyet gösterirler.(36) Aynı şekilde, psikofizyolojik uykusuzluk, uyku kalitesinin kaybı ile strese verilen tepki ile karakterizedir (37). Maluly (32) ve ark. SB ve insomnia ara-

sında güçlü bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Yapmış olduğumuz bu çalışmada toplam 54 OSAS'lı hastanın 13'ünde bruksizm (%24,1), tanısı konulmuş fakat OSAS'ın derecesi ile bruksizm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0.05).

Sonuçlar ve Öneriler:

OSAS erkelerde ve ilerleyen yaşlarda daha yüksek oranda görülmektedir ve yaş ilerledikçe hastalığın şiddetide artmaktadır. Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda üçte birinde TME rahatsızlığının eşlik ettiği görülmüş olup en sık gözlenen TME rahatsızlığı grubu olarak bruksizm olduğu kaydedilmiştir. Yazarlar bunun nedeni olarak uyku kalitesinin bozulmasının hastalarda psikolojik strese yol açtığını ve sonuç olarak bruksizmi tetiklediğini düşünmektedir. Bununla birlikte çalışmanın daha geniş hasta popülasyonu üzerinde yapılması ve ayrıca çalışmanın OSAS'lı hastaların tedavi öncesi ve sonrası TME rahatsızlığı bulgularını karşılaştıran ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

***Çalışma izni**: Çalışma için Harran Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nden 01/07/2019-E.27762 tarih ve sayılı çalışma izni alınmıştır.*

Kaynaklar

1. Odabaş B, Gündüz Arslan S. Temporomandibular eklem anatomisi ve rahatsızlıkları. Dicle Tıp Dergisi. 2008;35:77-85
2. American Academy of Pediatric Dentistry. Clinical guideline on acquired temporomandibular disorders in infants, children and adolescents. Pediatric Dentistry. 2015; 37: 272–8.
3. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. Dent Clin North Am. 2013;57:465-79
4. List T, Dworkin SF. Comparing TMD diagnoses and clinical findings at Swedish and US TMD center using Research Diag-nostic Criteria for Temporomandibular Disorders. J Orofac Pain. 1996;10:240–53
5. Ahmad M, Hollender L, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach R, True-love EL, et all. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;107:844-60
6. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, BarreraMora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(6):925-9
7. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976;27:465–84.
8. Peppard P E, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006-14.
9. Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. Ann Intern Med. 2000;132(9):758-9.
10. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. J Thorac Dis. 2015;7(9):298-310.
11. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep. 2005;28(4):499-521.
12. Alaçam Z, Pekcan S, Akdağ B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanılı Hastalarda; Hemogram Parametreleri ile Gece Desatürasyonu İlişkisi. Journal of Turkish Sleep Medicine. 2018;5:62-6.
13. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383:736–47.
14. Okeson JP, de Leeuw R. Differential diagnosis of temporomandibular disorders and other orofacial pain disorders. Dent Clin North Am. 2011;55(1):105-20.
15. Cooper BC, Kleinberg I. Examination of a large patient population for the presence of symptoms and signs of temporomandibular disorders. Cranio. 2007;25(2):114-26.
16. Cunali PA, Almeida FR, Santos CD, Valdrighi NY, Nascimento LS, Dal'Fabbro C, et al. Prevalence of temporomandibular disorders in ob- structive sleep apnea patients referred for oral appliance therapy. J Orofac Pain. 2009;23(4):339-44.
17. Smith MT, Wickwire EM, Grace EG, Edwards RR, Buenaver LF, Peterson S, et al. Sleep disorders and their association with laboratory pain sensitivity in temporomandibular joint disorder. Sleep. 2009;32(6):779-90.
18. Sanders AE, Essick GK, Fillingim R, Knott C, Ohrbach R, Greenspan JD, Diatchenko L, Maixner W, Dubner R, Bair E, Miller VE, Slade GD. Sleep Apnea Symptoms and Risk of Temporomandibular Disorder: OPPERA Cohort. J Dent Res 2013; Jul;92(7Suppl):70-77.
19. Togeiro SMGP, Smith AK. Diagnostics methods for sleep disorders. Rev Bras Psiquiatr 2005;27(Supl I):8-15.
20. Veiga DM, Cunali R, Bonotto D, Cunali PA. Sleep quality in patients with temporomandibular disorder: a systematic review. Sleep Sci. 2013;6(3):120-124.
21. Pişkin B, Akın H, Şentut F. Obstrüktif uyku apnesinde oral aparey kullanımı. Cumhuriyet Dent J 2012;15(3):264-278.
22. Stradling JR, Davies RJO. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, epidemiology and natural history. Thorax. 2004;59(1):73-78.
23. A Arısoy, H Günbatar, S Ekin. OSAS'lı Hastalarımızın Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi. 2014. 21(4): 203-205,.
24. D Doğan, N Öcal. Obstruktif Uyku Apne Ön Tanısında Tiroid Fonksiyon Testlerinin Önemi ve Gerekliliği. Konuralp Tıp Dergisi. 2019;11(1): 36-40.
25. Santos-Silva R, Castro LS, Taddei JA, Tufik S, Bittencourt LR. Sleep dis- orders and demand for medical services: evidence from a population- based longitudinal study. PLoS One. 2012;7(2):e30085.
26. Gislason T, Sunnergren O. Obstructive sleep apnoea in adults. In: Annesi-Maesano I, Lundbäck B and Viegi G, eds. Respiratory Epidemiology (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society. 2014;88–105.
27. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015; 3: 310–318.
28. Berry R, Brooks R, Gamaldo C, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications, Version 2.1. Darien, American Academy of Sleep, 2014.
29. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. Eur Respir J 2016; 47: 194–202.
30. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population a review on the epidemiology of sleep apnea. J Thorac Dis 2015;7(8):1311-22.
31. American Academy of Sleep Medicine (2005).The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
32. Maluly M, Andersen ML, Dal-Fabbro C, Garbuio S, Bittencourt L, de Siqueira JTT, and Tufik S. Polysomnographic Study of the Prevalence of Sleep Bruxism in a Population Sample. J Dent Res. 2013 Jul;92(7 Suppl):97-103.
33. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. Sleep 1994;(17):739-43.
34. Ohayon MM, Li KK, Guilleminault C. Risk factors for sleep bruxism in the general population. Chest 2001, 119:53-61.
35. Kato T, Velly AM, Nakane T, Masuda Y, Maki S. Age is associated

with self-reported sleep bruxism, independently of tooth loss. Sleep Breath 2012,16:1159-65.
36. Abekura H, Tsuboi M, Okura T, Kagawa K, Sadamori S, Akagawa Y (2011). Association between sleep bruxism and stress sensitivity in an experimental psychological stress task. Biomed Res 32:395-399.
37. Bonnet MH, Arand DL (2010). Hyperarousal and insomnia: state of the science. Sleep Med Rev 14:9-15.

Research Article / Araştırma Makalesi

Meibomian Gland Dysfunction and Dyslipidemia

Meibomius Bezi Disfonksiyonu ve Dislipidemi

Furkan ŞEN [1], Nazmi ZENGİN [2]

1 Department of Ophthalmology, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Education and Research Hospital, University of Health Sciences, Şanlıurfa, Turkey
2 Meram School of Medicine, Department of Ophthalmology, Necmettin Erbakan University, Meram/Konya, Turkey

Abstract

Background: Dyslipidemia is a disorder that refers to abnormal value of one or more lipid types in the blood lipid profile. Meibomian gland dysfunction (MGD) is the abnormal condition of meibomian gland secretion which contains lipid components. We aimed to show the relationship between dyslipidemia and the severity of meibomian gland dysfunction.
Materials and Methods: A total of 64 participants who live in Konya were included in the study. Participants were divided into four groups regarded as grade 0 MGD (n=16), grade 1 MGD (n=16), grade 2 MGD (n=16), and grade 3 MGD (n=16). For each patient, the grade of MGD, blood lipid profile and Marx Line (ML) were evaluated.
Results: The mean age of 48,39 (range 25-65) years, 61% (n=39) were women and 39 % (n=25) were men. All groups were similar in age (p = 0.666) and gender (p = 0.978). There was a statistically significant difference in triglyceride (TG) between groups (p=0,029) and there was a significant correlation between increasing level of triglyceride and increasing severity of stage of meibomian gland dysfunction (r=0,377). There was no statistically significant difference in other types of cholesterol between groups (p>0,05). Also, there was a statistically significant difference in width of the Marx Line between groups (p<0,05).
Conclusions: According to our study, dyslipidemia with elevated serum triglyceride and total cholesterol levels, is associated with meibomian gland dysfunction. Meibomian gland dysfunction might give the information about the presence of dyslipidemia.

Key words: Meibomian gland dysfunction; Dyslipidemia; Hypercholesterolemia; Blepharitis; Marx Line.

Öz.

Amaç: Dislipidemi, kan lipit profilinde, bir veya daha fazla lipid türünün anormal değerini ifade eden bir hastalıktır. Meibomius bezi disfonksiyonu (MBD), lipid bileşenlerini içeren Meibomius bezi sekresyonunun anormal durumudur. Bu çalışmamızda dislipidemi ile Meibomius bezi disfonksiyonunun şiddeti arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.
Materyal ve Metod: Konya'da yaşayan toplam 64 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Katılımcılar evre 0 MBD (n = 16), evre 1 MBD (n = 16), evre 2 MBD (n = 16) ve evre 3 MBD (n = 16) olarak dört gruba ayrıldı. Her hasta için meibomius bezi disfonksiyonu evresi, kan lipid profili ve Marx Çizgisi (MÇ) değerlendirildi.
Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 48,39 (25-65 yaş aralığında) yıl olup, % 61'i (n = 39) kadın, % 39'u (n = 25) erkekti. Tüm gruplar yaş (p = 0,666) ve cinsiyet açısından benzerdi (p = 0,978). Gruplar arasında trigliserit (TG) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut olup (p=0,029), artan trigliserit düzeyi ile meibomius bezi disfonksiyonunun şiddeti arasında ise güçlü bir korelasyon vardı (r=0,377). Gruplar arasında diğer kolesterol türleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Ayrıca, gruplar arasında Marx Çizgisi'nin genişliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. (p <0,05).
Sonuç: Çalışmamıza göre, artmış serum total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile birlikte olan dislipidemi meibomius bezi disfonksiyonu ile ilişkilidir. Meibomius bezi disfonksiyonu, dislipidemi mevcudiyeti hakkında bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: Meibomius bezi disfonksiyonu; Dislipidemi; Hiperkolesterolemi; Blefarit; Marx Çizgisi.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Furkan Şen MD

Department of Ophthalmology, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Education and Research Hospital, University of Health Sciences,

Esentepe Mh, Ertuğrul Cd
63300 Haliliye/Şanlıurfa/Turkey

e-mail: drfurkansen@gmail.com

Tel : +90 414 318 60 00
GSM: +90 535 966 15 81

Geliş tarihi / Received:
04.12.2019

Kabul tarihi / Accepted:
02.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.654903

The study has not been submitted anywhere before.

This study; was produced from Furkan Sen's specialty thesis in Medicine.

Introduction

The meibomian glands are tubulo-acinar, holocrine structures that produce meibum secretion that forms the top of the tear layer, prevents evaporation of the aqueous layer and development of dry eye (1). While normal meibomian gland secretion is in lipid structure, chemical studies showed that meibum secretion is composed of triglycerides, diglycerides, polar (8% phospholipids and glycolipids) and non-polar (77% wax and sterol esters) lipids, and the ratio of lipid derivatives creates a change in the melting point (2). Meibomian glands are located in a single row along the edge of the lower and upper eyelid (1).

Meibomian gland dysfunction (MGD) is a common disease that can seriously affect the patient's life comfort. Statistical information regarding its prevalence rate (3.5%–77.6%) (3), risk factors, demographic and geographic distribution, impact on ocular surface, and the patient's quality of life are beginning to emerge. MGD is a chronic disorder characterized by terminal duct obstruction and changes in gland secretion, that may result in clinically apparent inflammation, changes in tear film, symptoms of dry eye, and ocular surface disorder. A number of ophthalmic conditions, aging, dyslipidemia, androgen deficiency, menopause, discoid lupus erythromatosis, parkinson, benign prostatic hyperplasia, systemic diseases and therapies have been identified as risk factors for the development of MGD (4). Current treatment modalities include warm compresses, antibiotic ophthalmic drops, anti-inflammatory ophthalmic drops, and artificial tears. Recently, omega 3 fatty acid supplementation has been shown to assist in the treatment of MGD (5). There is no consensus regarding the definition, clinical evaluation and characteristics of the disease. Knowledge on the pathogenesis and effective treatment of MGD is limited. The disease can be controlled if the risk factors and cause of the disease is illuminated (6).

Dyslipidemia is a disorder characterized by elevation of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL) levels and as decrease in high-density lipoprotein (HDL) levels in serum (7). According to epidemiological studies, elevation of LDL and decrease in HDL in serum, with or without other risk factors, play a critical role for cardiovascular diseases and stroke (8). As the melting point of normal meibomian gland secretion is 30 to 34 C and melting point of cholesterol is 46°C, an increased concentration of cholesterol in meibum would increase the melting point of the meibomian lipid and theoretically increase viscosity that would clog the meibomian gland ducts (7).

The aim of this study is to determine the association of MGD with serum lipid profile. The ability to screen for dyslipidemia might be significant in controlling MGD progression. Also, the presence of MGD might be important in detecting high cholesterol levels.

Materials and Methods

Following the tenets of the Declaration of Helsinki, all patients were seen in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty opthalmology clinic, provided informed consent after approval from the ethical committee of the institution (Ethical Committee of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Date: 18/09/2015, No:2015/326). The study included all patients from September 2015 until March 2016 based on symptomatology and slit lamp examination. All patients who were known to have any ocular and orbital pathology, concomitant topical medications (including corticosteroids in the 4 weeks before the study) especially for glaucoma, ophthalmological disease underwent surgery, corneal arcus (also were excluded because this clinical sign is a potential marker of elevated blood cholesterol), pregnancy, systemic disease and hyperlipidemia on any lipid-lowering medication including omega 3 were excluded from the study. All patients were evaluated by the author.

Consecutive patients presenting with symptoms suggestive of dry eye were evaluated. A detailed history using a dry eye questionnaire was taken. Thorough clinical examination was performed to confirm the diagnosis of dry eye and for the probable etiology.

The diagnosis and grading of the meibomian gland dysfunction (MGD) was done by slit lamp biomicroscopic evaluation of meibum expressivity by digital pressure on the middle third of the lower eyelid and evaluation of the expressed material, a method known to have 86% sensitivity and 73% specificity (9). Grade 0 is when the patient has a patent meibomian gland orifices expressing clear fluid on mild digital pressure. Grade 1 was defined as the presence of ductal plugging and the expression of clear fluid when firm digital pressure was applied to the glands. Grade 2 was defined as the presence of ductal plugging and the expression of cloudy fluid when firm digital pressure was applied to the glands. Grade 3 was defined as ductal plugging and the presence of inspissated material, the lack of expression when firm digital pressure was applied to the glands, or glandular loss. All patients were tested for fasting serum lipid profiles at the time of diagnosis. The reference ranges of the cholesterol components in our laboratory were; total cholesterol (TC) (0-200 mg/dl), triglyceride (TG) (0-150 mg/dl), low-density lipoprotein (LDL) (100-130 mg/dl) and high-density lipoprotein (HDL) (40-60 mg/dl). Dyslipidemia was diagnosed if the patient had fasting serum TC > 200mg/dl, TG > 200 mg/dl, LDL > 130 mg/dl, and HDL < 40 mg/dl.

Once patients were selected, baseline assessment included:

- Grading of the MGD
- Assessing the staining of Marx's Line (ML) with lissamine green dye (mm) : Lissamine Green dye strips were used to stain the marginal zone of the palpebral conjunctiva, the

width of the Lissamine Green-stained ML was measured of the everted upper eyelid with a Schirmer's test paper (10). *Statistical analysis* was performed with SPSS software version 21.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, U.S.A.). The Shapiro Wilk's test was used to test normality of distribution. Categorical variables were presented in number and percentage (%) and continuous variables were presented as mean ± SD and median. Qualitative variables were correlated using Chi-square test. The relationship between the quantitative variables, which have more than two subgroups, was evaluated with the variance analysis in the normally distributed variables and was evaluated with the Kruskal-Wallis test in the non-normally distributed variables. Kruskall–Wallis and Spearman's Correlation coeffiecient tests were performed to identify associations among variables. A p value of <0.05 was considered significant.

Results

A total of 64 patients were included with a mean age of 48,39 (range 25-65) years, 61% (n=39) were women and 39 % (n=25) were men. The grade 0 MGD group consisted of 16 patients (10 women, 6 men; mean age, 45,25 ± 12,47 years), grade 1 MGD group consisted of 16 subjects (10 women, 6 men; mean age, 48,69 ± 10,17 years), grade 2 MGD group consisted of 16 subjects (10 women, 6 men; mean age, 49,81 ± 11,37 years), grade 3 MGD group consisted of 16 subjects (9 women, 7 men; mean age, 49,81 ± 11,37 years); statistical analysis showed that groups were well matched for sex and age. There was no significant difference between the groups in terms of age (p=0,666) and gender (p=0,978).

Table 1. Association of lipid profile with severity of meibomian gland dysfunction cases

	Grade 0 MBD mean ± sd	Grade 1 MBD mean ± sd	Grade 2 MBD mean ± sd	Grade 3 MBD mean ± sd	P
TC	196,0±43,83	174,0±41,35	194,25±30,22	208,75±31,15	0,047**
TG	94,81 ± 43,06	105,69±49,05	124,81±53,19	130,37±31,02	0,029**
HDL	54,37 ± 14,79	48,87 ± 8,88	53,06 ± 12,10	49,37±11,72	0,507
LDL	122,62±34,72	103,75±34,18	116,12±27,57	133,06±27,31	0,075

HDL: high-density lipoprotein; LDL:low-density lipoprotein;
MGD:meibomian gland dysfunction;
sd= standard deviation; TC=total cholesterol; TG= triglycerides;

As seen in Figure 1 and Table 1, mean levels of total cholesterol (TC) in groups were 196,0 ± 43,83, 174,0 ± 41,35, 194,25 ± 30,22 and 208,75 ± 31,15 mg/dL, respectively, in grade 0 MGD, grade 1 MGD, grade 2 MGD and grade 3 MGD groups; there was no statistically significant difference in TC between groups (p=0,047) and there was a fairly correlation between increasing level of TC and increasing severity of stage of MGD (r=0,225). Mean levels of triglyceride (TG) in groups were 94,81 ± 43,06, 105,69 ± 49,05, 124,81 ± 53,19 and 130,37 ± 31,02 mg/dL, respectively, in grade 0 MGD, grade 1 MGD, grade 2 MGD and grade 3 MGD groups; there was a statistically significant difference in TG between groups (p=0,029) and there was a significant correlation between increasing level of TG and increasing severity of stage of MGD (r=0,377). Mean levels of low-density lipoprotein (LDL) in groups were 122,62 ± 34,72, 103,75 ± 34,18, 116,12 ± 27,57 and 133,06 ± 27,31 mg/dL, respectively, in grade 0 MGD, grade 1 MGD, grade 2 MGD and grade 3 MGD groups; there was no significant difference in LDL between groups (p=0,075) and there was no significant correlation between increasing level of LDL and increasing severity of stage of MGD (r=0,174). Mean levels of high-density lipoprotein (HDL) in groups were 54,37 ± 14,79, 48,87 ± 8,88, 53,06 ± 12,10 and 49,37 ± 11,72 mg/dL, respectively, in grade 0 MGD, grade 1 MGD, grade 2 MGD and grade 3 MGD groups; there was no significant difference in HDL between groups (p=0,507) and there was no significant correlation between decreasing level of HDL and increasing severity of stage of MGD (r<0.01).

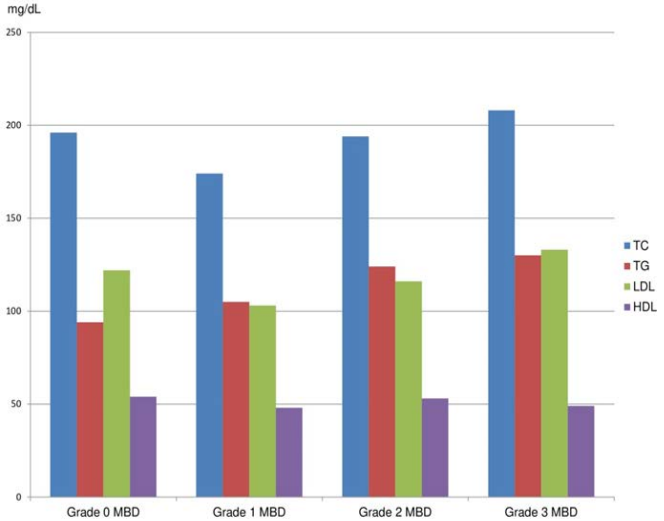


Figure 1. The mean levels of cholesterol in groups

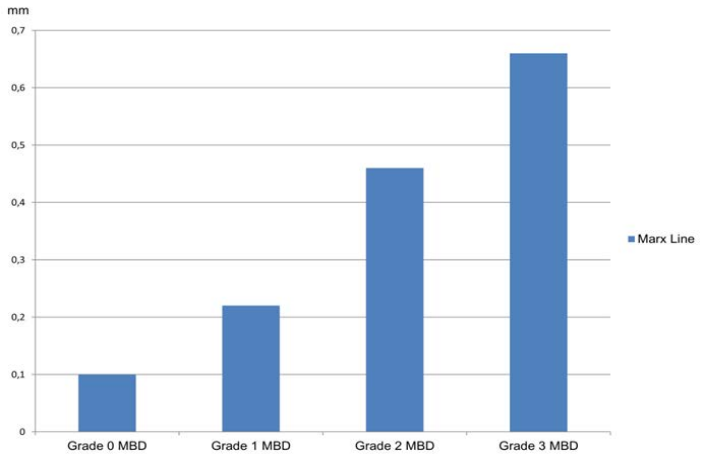


Figure 2. The mean values of width of the Marx's Line in groups

Discussion

Meibomian gland dysfunction (MGD), is a chronic disease that causes ocular irritation and has not been adequately reported. Some epidemiological studies have reported that the prevalence of MGD, which varies depending on characteristic of population, has risen to 70% (11). The cause of MGD is partially understood, but changes in the meibum content and obstruction of the meibomian gland ducts are thought to be important factors. Studies show that components and cholesterol ratios of meibum in MGD patients are different from control patients (12). Cholesterol esters were present in the meibum of MGD patients, but not significantly in control patients. Increased cholesterol is postulated to play an important role in the pathogenesis of MGD in recent research (4,13-15). Organic substances, which with content of saturated fats and large side chains, have higher melting point (16). This theory can explain why the melting point of normal meibomian gland secretion is 30 to 34 Celsius while cholesterol, with its structural differences, has a typical melting point of 46 degrees Celsius. Theoretically, If meibum has a high cholesterol content, therefore its melting point would increase and meibum would be more viscous thus blocking meibomian gland ducts (7).

Dyslipidemia refers to abnormal value of one or more lipid types of the blood lipid profile. According to epidemiological studies, elevation of low-density lipoprotein (LDL) and decrease in high-density lipoprotein (HDL) in serum, with or without other risk factors, play a critical role for cardiovascular diseases and stroke (17).

Aging and gender play an active role in the change of blood lipid profile values because total cholesterol levels have been shown to increase with aging (18,19). We mitigated a selection bias by choosing groups which were similar to each other in terms of gender, age, and especially socioeconomic standing which is believed to reflect greater similarity in dietary intake and overall health (20).

This study concluded that dyslipidemia, associated with increased triglycerides (TG) and total cholesterol (TC) levels, was associated with MGD. However, we could not detect any statistically significant correlation between the MGD and other cholesterol types. This is consistent with the findings obtained in the studies conducted by Pinna et al. (15), Guliani et al. (19) and Briach et al. (21). Furthermore, they found LDL levels associated with MGD, however in our study there was no significant correlation between LDL levels and MGD severity.

Although Dao et al. (14) and Pinna et al. (15) also detected a higher prevalence of dyslipidemia among patients with MGD, this was in relation mainly to total cholesterol to be similar to our study. But, they found a relationship between MGD and high HDL levels and concluded that dyslipidemia, which increases HDL levels, may be a risk factor for the development of MGD. However, elevated HDL has not yet been associated with any pathological condition. Furthermore, elevated total cholesterol levels in their study might have been affected by elevated HDL levels. In contrast, Guliani et al. (19) detected a relationship between MGD and low HDL levels. Bukhari et al. (4) detected high TG levels with MGD patients to be similar to our study and high LDL levels to be different from our study.

Yamaguchi et al. postulated that there was a significant correlation between width of the Marx's Line (ML) and MGD severity in their study similarly to our study (22). The assessing of width of the ML may be a simple and important marker in the assessment of MGD severity in practical use.

In other studies (4,14,15,19,21), the MGD groups and control groups were not similar in number of patient, age and gender, but were similar in our study. It should be noted that if the MGD is affected by the levels of serum cholesterol, investigating the correlation between increasing levels of serum cholesterol and increasing severity of stage of MGD might be more valuable than evaluating the association between meibomian gland dysfunction cases and control group. Because, investigating the association between patient and control groups may not adequately indicate the correlation between MGD severity and dyslipidemia. In addition, to the best of our knowledge, this is the first article which purposed to study the association between dyslipidemia and MGD which defined by the ML.

In our study, it was concluded that the severity of MGD was particularly related to TG levels. Therefore, according to our study, the presence of MGD may be an indicator for presence of hypertriglyceridemia and treatment of hypertriglyceridemia might be helpful to control of the MGD.

Study Limitations

Our study is limited by the fact that the relatively small sample size that was due to the strict exclude criteria used to avoid possible confounders. The second limitation is that the study was conducted only from the Turkish population. Last, but not least, the pathogenesis of MGD is not clearly understood and multifactorial in addition to our hypothesis.

Conclusion

This study concluded that dyslipidemia with increased triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) levels, was associated with MGD. Therefore, it was suggested that monitoring of dyslipidemia may contribute to the treatment of MGD and treatment of dyslipidemia might be helpful in the progress of MGD. The evaluation of ML may be helpful in the examination of MGD severity. Furthermore, it is exciting to consider dyslipidemia in the presence of MGD. Moreover, If the relationship between MGD and dyslipidemia is confirmed by larger studies, lipid-lowering therapies may be used to control the MGD.

Acknowledgements
The author would like to thank Alparslan Ali İzki, MD for statistical assistance.
Financial support and sponsorship
Nil.
Conflicts of interest
There are no conflicts of interest.
Ethical approval:
The study was approved by the Ethical Committee of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Date: 18/09/2015, No:2015/326

References

1. Bron AJ, Benjamin L, Snibson R. Meibomian gland disease: classification and grading of lid changes. Eye 1991;5:395-411.
2. Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rowdah TN, Macy JI, Boswell FM, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;20:522–36.
3. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. Am J Ophthalmol 1997;124:723–8.
4. Amal A. Bukhari, m.d. et al. Associations Between the Grade of Meibomian Gland Dysfunction and Dyslipidemia. Ophthal Plast Reconstr Surg 2013;29:101–103
5. Macsai M. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction. Trans Am Ophthalmol Soc 2008;106:336 –356.
6. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:1930–7.
7. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids. Curr Eye Res 2008;33:405–20.
8. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837.
9. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52:2006–49.
10. Hughes C, Hamilton L, Doughty MJ, PhD, FAAO. A Quantitative Assessment of the Location and Width of Marx's Line Along the Marginal Zone of the Human Eyelid. Optom Vis Sci 2003;80:564-72.
11. Rege A, Kulkarni V, Puthran N, Khandgave T. A clinical study of subtype-based prevalence of dry eye. J Clin Diagn Res. 2013;7:2207–210.
12. Shine WE, McCulley JP. Role of wax ester fatty alcohols in chronic blepharitis. Investig Ophthalmol Vis Sci 1993;34:3515–3521.
13. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. Curr Eye Res 2009;26:89–94.
14. Dao AH, Spindle JD, Harp BA et al. Association of dyslipidemia in moderate to severe meibomian gland dysfunction. Am J Ophthalmol 2010;150:371–375.
15. Pinna A, Blasetti F, Zinellu A, Carru C, Solinas G. Meibomian gland dysfunction and hypercholesterolemia. Ophthalmology 2013;120(12):2385–2389.
16. Bettelheim FA, Brown WH, Campbell MK, Farrell SO, Torres OJ. Introduction to general, organic and biochemistry. Available from: www.valorebooks.com/textbooks/introductiontogeneralorganicandbiochemistry10ththedition/9781133105084#default=buy&utm_source=Bing&utm_medium=cpc&utm_campaign=Bing-FTP&date=06/17/15.
17. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, Goff DC Jr, Howard G, Howard VJ et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. JAMA 2014;311(14):1406–1415.
18. Hockley T, Gemmill M. European Cholesterol Guidelines Report. Hampshire, England: Policy Analysis Centre; 2007. (Accessed March 19, 2013). Available from: www.policy-centre.com/downloads/European-Cholesterol- Guidelines07.pdf.
19. Guliani BP, Bhalla A, Naik MP. Association of the severity of meibomian gland dysfunction with dyslipidemia in Indian population. Indian J Ophthalmol. 2018; 66(10): 1411–1416.
20. Sedgwick P. Confounding in case control studies. BMJ 2010;341:c5136.
21. S. Braich . Mary K. Howard . Jorawer S. Singh Dyslipidemia and its association with meibomian gland dysfunction. International Ophthalmology Augus 2016,36,(4),469–476.
22. Yamaguchi M, Kutsuna M, UNO T, Zheng X, Kodama T, Ohashi Y. Marx Line: Fluorescein Staining Line on the Inner Lid as Indicator of Meibomian Gland Function. Am J Ophthalmol 2006;141:669–675.

Araştırma Makalesi / Research Article

"Önce Zarar Verme" Epidermolizis Bülloza **Hastalarında Anestezi Yönetimi** ve Hasta Özellikleri; Retrospektif Analiz

"Primum Non Nocere" Anesthesia Management and Patient Characteristics of Epidermolysis Bullosa Patients; Retrospective Analysis

Enes ÇELİK [1], Mustafa BIÇAK [2], Feyzi ÇELİK [1], Abdulmenap GÜZEL [1], Zeynep BAYSAL YILDIRIM [1]

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Diyarbakır, Türkiye
2 Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, hastanemizde ameliyat olan epidermoid bülloza hastalarının ameliyat endikasyonlarını, özelliklerini ve anestezi yönetimini değerlendirmektir.
Materyal ve Metod: Bu çalışmada bu hasta grubunun hastane bilgi sistemindeki kayıtları ve anestezi kayıtları incelendi. Hastaların demografik verileri, preoperatif özellikleri, cerrahi endikasyonu, anestezi tekniği, kan transfüzyonu ve komplikasyonları kaydedildi.
Bulgular: Toplam 19 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların bir kısmı birden fazla defa ameliyat olduğundan 25 ameliyat verisi kullanıldı. Hastaların tamamının kontraktür açılması ve psödosindaktili nedeniyle opere olduğu görüldü. Hastaların tamamında genel anestezi uygulandı. Hiçbirinde postoperatif yeni lezyon gözlenmedi.
Sonuç: Kelebek hastalığı olarak da bilinen bu hasta grubunda peroperatif hasta yönetimine dikkat edilmeli anestezinin her aşamasında oluşabilecek komplikasyonlara karşı hazırlıklı olunmalıdır. Epidermoid Bülloza hastalarında minör travmalarla bile hastaların hayatını etkileyen lezyonlar oluşabileceği hatırda tutulmalı. Ve önceliğimiz tıbbın ilk kuralı olan "önce zarar verme" olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Epidermolizis Bülloza, Genel anestezi, Perioperatif bakım, Zor havayolu

Abstract

Background: The aim of this retrospective study was to evaluate the indications, characteristics and anesthesia management of epidermoid bullosa patients who underwent surgery in our hospital.
Materials and Methods: In this study, records of this patient group in the hospital information system and anesthesia records were examined. Demographic data, preoperative characteristics, surgical indication, anesthesia technique, blood transfusion and complications were recorded.
Results: A total of 19 patients were included in the study. Since some of the patients had multiple operations, 25 surgical data were used. All patients were operated due to contracture release and pseudo syndactyly. All patients underwent general anesthesia. No new postoperative lesions were observed.
Conclusions: In this patient group, also known as butterfly disease, attention should be paid to the management of the patient perioperatively and be prepared for the complications that may occur in each stage of anesthesia. It should be kept in mind that even minor traumas in epidermoid bullosa patients may cause lesions that affect patients' lives. And our priority should be the first rule of medicine, "Primum Non Nocere"

Key words: Epidermolysis bullosa, General anesthesia, Perioperative care, Difficult airway

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr.Enes Çelik

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
Kıtılbıl Mah. 21080
Sur / Diyarbakır Türkiye
Tel: 0506 614 0284

e- mail: anestezistenescelik@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 09.12.2019

Kabul tarihi / Accepted: 21.02.2020

DOI: 10.35440/hutfd.657348

Giriş

Epidermolizis Bülloza (EB), nadir görülen, herediter bir hastalıktır. EB deri ve müköz membranlarda günlük minimal sürtünme, travmayla ödem ve devamında vezikülobüllöz lezyonlar oluşumudur (1). Sıklıkla otozomal resesif kalıtım izlenen EB'nin insidansı 1/50000-1/500000 olarak tanımlanmaktadır (2). Bu hastalar yaşadıkları cilt problemleri nedeniyle yaşamları boyunca pek çok kere cerrahi operasyon geçirmek zorunda kalırlar. Bu operasyonlar; özefagus darlığı nedeniyle özefagus balon dilatasyonu, kontraktürler ve cilt lezyonları nedeniyle psödosindaktili serbestleştirilmesi, cilt grefti ve dental girişimlerdir (3).

Epidermoid Bülloza hastalarında zor havayolu olasılığı, porfirya sıklığında artış, gelişme geriliği, ödem ve anemi, hipoalbuminemi gibi ek özellikler nedeniyle anestezi yönetimi özellik arzeder. Özellikle bu hastalarda minör travmayla bile gelişen cilt lezyonları akılda tutulmalı ve buna göre anestezi yönetiminin yanında peroperatif bakım da önceden planlanmalıdır.

Bu retrospektif çalışmanın amacı EB hastalarının ameliyat sürecini gözden geçirmek, peroperatif anestezi yönetimi, zor havayolu sıklığı ve karşılaşılan problemleri belirlemektir. Bu özelikli hasta grubu için ideal bir anestezi yönetim stratejisini literatür eşliğinde sunmaktır.

Materyal ve Metod

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2012-Nisan 2018 tarihleri arasında psödosindaktili ve kontraktür tedavisi nedeniyle ameliyat olan EB hastalarının dosyaları ve hastane bilgisayar sistemindeki kayıtları Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra (no:157 – Tarih: 18.05.2018) retrospektif olarak incelendi.

Hastaların preoperatif değerlendirmelerinde laboratuar değerleri, hava yolu değerlendirilmesi ayrıntılı incelenerek kayıt edildi. Özellikle monitörizasyon sırasında dikkat edilmesi konusunda anestezi değerlendirme formuna not düşüldü. Bu hastaların ameliyatları planlanırken cerrahi ekip ile görüşülerek operasyon günü ameliyat listesinde ilk hasta olmalarına dikkat edildi.

Hastalara mümkün olabildiğince standart anestezi monitörizasyonu (EKG, noninvaziv arter basıncı, oksijen satürasyonu, vucüt sıcaklığı) uygulandı. Kullanılacak maske ve bleydler su bazlı jel ile kayganlaştırıldı. Hastanın altındaki örtünün düz ve yumuşak olmasına özen gösterildi. Hastaların gözleri korneal abrazyondan koruma amaçlı pomad ile kapatıldı.

Opere olan hastaların tamamına genel anestezi uygulandı. Anestezi indüksiyonunda midazolam 2 mg/kg , propofol 2 mg/kg , fentanil 2 µg/ kg , rokuronyum 0,6 mg/kg ve idamede sevofluran % 2-3 , oksijen-hava (%50-50) kullanıldı. Postoperatif analjezi amacıyla multimodal ağrı yaklaşımı tercih edildi. Parasetamol 10 mg/kg ve tramadol 2 mg/kg uygulandı. Hastaların tamamında sugammadeks 4 mg/kg uygulanarak ekstübasyon sağlandı.

Peroperatif süreçte hastalarda yeni bül oluşumuna rastlanmadı. Mortal seyreden vaka olmadı. Hastalar postoperatif derlenme ünitesinden kliniğe transfer edildi.

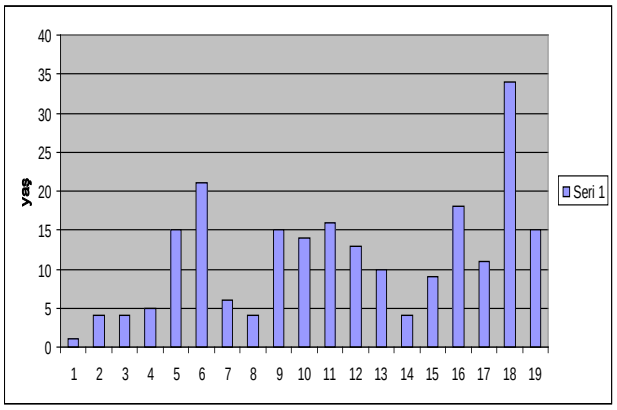
Hastaların bilgileri taranırken anestezi süresi, cerrahi süresi, yatış süresi, ameliyat öncesi laboratuar tetkikleri, yaş-kilo-cinsiyet gibi demografik verileri, zor entübasyon sıklığı ve anestezi yönetiminde kullanılan ilaç ve malzemeler kaydedildi.

Toplanan veriler tanımlayıcı ve kategorilere ayıran grafiklerle gösterildi. Ortalama değerler ve bazı verilerin sıklığı çalışıldı.

Bulgular

Psödosindaktili ve kontraktür açılması amacıyla opere olan toplam 19 EB hastası çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 6 tanesi aynı endikasyonlarla ikinci defa opere edildi.

Hastaların 9 tanesi erkek, 10 tanesi kadın cinsiyetteydi. Kontraktür ve psödosindaktili hastalarının eklem fonksiyonlarını kaybetmeden erken safhada opere olması gerektiğinden yaş ortalamasının 11,88 olduğu görüldü (Grafik 1). Hastaların Mallampati skoru ağız açıklıkları kısıtlı olduğu için değerlendirilemedi. Bunun yerine zor havayolu olasılığını değerlendirmek amacıyla Tiromental mesafe ölçümü, Üst dudak ısırma testi ve ağız açıklığı ölçümü yapıldı. Çoğu hastada ağız açıklığının 3 santimetreden daha az olduğu görüldü. Hastalar geneli ASA değeri II olarak saptandı Anestezi polikliniğinde tam kan sayımı ve biyokimya paremetreleri çalışıldı. Ameliyat öncesi ortalama albümin değeri: 3.04 g/dl, ortalama hematokrit düzeyi: 34.34 % olarak saptandı (Grafik 2).

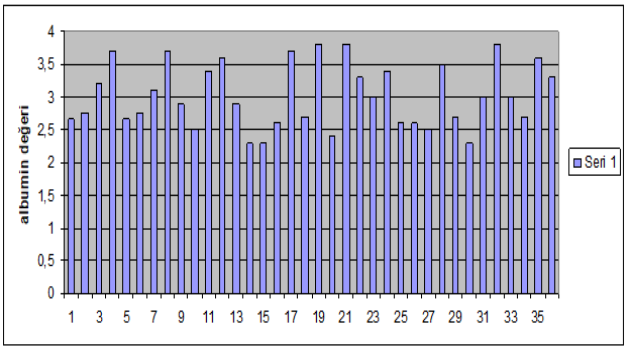


Grafik 1. Hastaların yaş dağılımı

Preoperatif değerlendirmede hastaların hepsinde gelişme geriliği ve yaşa göre vücut ağırlıklarının düşük olduğu görüldü. Hastaların vücut ağırlığı ortalamasının 28,3 kg olduğu ve kiloya göre persantil değerlerinin düşük olduğu görüldü.

Operasyonlarda ortalama cerrahi süre: 148.8 dk, ortalama anestezi süresi:167,1 dk olduğu görüldü.

Hastaların ortalama hastanede toplam yatış süresinin 12 gün olduğu görüldü.
Hastalarda bildirilmiş en sık komplikasyonlar zor havayolu, operasyon sonrası gelişen yeni cilt lezyonları ve büllerdir. Fakat bizim takip ettiğimiz hastalarda peropretif dönemde tüm ameliyathane ekibi hasta hakkında bilgilendirildiği ve videolaringoskop ile entübasyon yapıldığından bu komplikasyonlar yaşanmadı.



Grafik 2. Hastaların kan Albumin değeri g/dl

Tartışma

Epidermoid Bülloza hastalarının anestezisi planlanırken öncelikle ''primum non nocere'' yani; önce zarar verme sözü hatırda tutulmalıdır. Bu hastalar kırılgan yapıları ve komorbiditeleri nedeniyle multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir.
Epidermoid Bülloza hastaları yaşamları boyunca tanı veya tedavi işlemleri gibi pek çok sebepten dolayı genel anestezi ihtiyacı duymaktadırlar.
Epidermolizis bülloza hastalarının preoperatif değerlendirilmesi özelliklidir. Bu hastaların preoperatif dönemde değerlendirilmesinde beslenme bozukluğuna bağlı hipoproteinemi, gelişme geriliği nedeniyle laboratuar değerlendirmesi gereklidir.
Çalışmamızda hastalardan preoperatif değerlendirmede önerilen tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, elektrolitler ve kan üre azotu çalışıldı.

Şekil 1. Clip-on saturasyon probu

Ayrıca temporomandibular eklemde hareket kısıtlılığına bağlı ağız açıklığının az olması ve buna bağlı Mallampati skorunun değerlendirilememesi nedeniyle bu hastaların tümü zor entübasyon/havayolu olarak kabul edilmelidir(4). Hastalara önerilen standart anestezi monitorizasyonu uygulanmalı ve invaziv girişimler sırasında oluşabilecek mekanik travma en aza indirilmelidir. Biz de bu hastalarda EKG monitörizasyonu yaparken elektrot kullanmamaya, kullanılan durumlarda elektrotların altına ekstra jel eklemeye veya boyutunu küçültülmeye özen gösterdik(5). Anestezi ekibi olarak nitril eldiven kullandık ve bu eldivenlere hassasiyet gözlenmedi. Noninvaziv tansiyon aletinin manşonun altını pamuk ile sardık. Saturasyon probu olarak clip-on prob tercih ettik(6)(Şekil 1). Ve kalp atım hızı monitörizasyonu için de saturasyon probu kullanıldı.
Hastaların damar yolunun sabitlenmesi amacıyla da yapışkan bantların neden olduğu cilt ayrışmasından korunmak için sargı bezi kullanıldı(Şekil 2). Bilindiği gibi genel anestezi esnasında gözlerin açık kalması korneal abrazyon gelişimine neden olmaktadır. Bunu engellemek amacıyla antibiyotikli göz pomadları kullanıldı.

Şekil 2. Damaryolu tespiti

Bu hasta grubunda kronik enfeksiyon, anemi, el ve ayaklarda travmaya en sık maruz kalan bölgeler olması nedeniyle yapışıklık ve kontraktürlere bağlı parmak deformitelerine sık rastlanır. Ayrıca yeni cilt lezyonları kolayca gelişebileceği için ve kontraktürleri nedeniyle pozisyon verirken özel ilgi ve dikkat gerektiği unutulmamalıdır. Hastalarımıza pozisyon verirken özellikle eklem bölgelerine özel silikon yastıklar kullandık.
Anestezi hazırlığı yapılırken zor havayolu olasılığının yüksek olması ve en korkulan komplikasyon olması nedeniyle değişik boylarda bleydler, videolaringoskop, değişik ebatlarda supraglottik havayolu aletleri hazır bulunduruldu. Kliniğimizde fiberoptik entübasyon cihazı bulunmadığından trakeotomi açısından Kulak Burun Boğaz ekibi ile irtibata geçildi. Hastaların ikisinde I-gell, kalan on yedi hastada endotrakeal entübasyon ile havayolu sağlandı. Entübasyon

aşamasında çoğu hastada Cormack-Lehane skoru 3 olarak değerlendirildi. Hastalarımızda gelişme geriliği olduğundan kaflı ve normale göre bir numara daha küçük tüpler tercih edildi.

Anestezikler kanda özellikle albumine, alfa-1 glikoproteine ve hemoglobine bağlanırlar. Epidermoid Büllosa hastalarında mevcut olan hipoproteinemi nedeniyle ilaç dozları gözden geçirilmelidir. Beslenmeye bağlı protein eksikliğinde proteinlere bağlanma kapasitesi azalabilir. Bu durumlarda serbest ilaç miktarı artacağından, yan etkileri ortaya çıkabilir ve ilaçların etkileri şiddetlenebilir. Bu nedenle ilaç dozları azaltılmalıdır. Biz de çalışmamızda indüksiyon için kullandığımız intravenöz ajanların dozunu azaltarak ve titre ederek uyguladık. Genel anestezinin idamesinde literatürde önerildiği gibi tüm hastalarda inhalasyon anesteziği olarak Sevofluranı tercih ettik (7).

Epidermolizis büllosa hastalarının dental cerrahi gibi operasyonlarında ketamin ile sedasyon ve kontraktür operasyonlarında periferik sinir blokları tercih edilen diğer anestezi teknikleridir(8). Ekstübasyon aşamasında ağız içindeki sekresyonlar aspire edilirken dikkatli davranılarak ağız içi mukozayı travmatize etmemeye özen gösterildi.

Postoperatif analjezi amacıyla multimodal ağrı yaklaşımına uygun şekilde, postoperatif süreçte kaşıntı hissinden de kaçınmak için opioid dozları azaltılarak nonsteroidal ağrı kesiciler ve parasetamol tedaviye eklendi (9,10). İnatçı kaşıntısı olan hastalarda gabapentin ,ondansetron gibi farklı ilaç gruplarının kullanımı da akılda bulundurulmalıdır (1).

Sonuç olarak Kelebek hastalığı olarak da bilinen ve aynı kelebekler gibi kırılgan olan bu hasta grubunda peroperatif hasta yönetimine dikkat edilmeli anestezinin her aşamasında oluşabilecek komplikasyonlara karşı hazırlıklı olunmalıdır. Epidermoid Bülloza hastalarında minör travmalarla bile hastaların hayatını etkileyen lezyonlar oluşabileceği hatırda tutularak önceliğimiz tıbbın ilk kuralı olan "önce zarar verme" olmalıdır.

Etik Onam: Hasta ve hastanın birinci derece akrabalarından sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Etik Kurul Onayı: *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (no:157 – Tarih: 18.05.2018)*

Çıkar Çatışması: *Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.*

Finansal Açıklama: *Yazarlar bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmişlerdir.*

Kaynaklar

1. Denyer J, Pillay E. Epidermolizis bülloza cilt ve yara bakımı için en iyi uygulama kılavuzu. Uluslararası Konsensus. DEBRA 2012

2.Torres CP, Gomes-Silva JM, Mellara TS, Carvalho LP, Borsatto MC. Dental care management in a child with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Braz Dent J 2011; 22: 511-6.

3. Celik E, Yıldırım ZB, Celik F, Kavak GÖ, Bıçak M. Anesthetic Management in Patients with Epidermolysis Bullosa: Two Case Reports. Turkiye Klinikleri J Anest Reanim 2018;16(2):51-6.

4. Yonker-Sell AE, Connelly LA. Twelve hour anaesthesia in a patient with epidermolysis bullosa. Can J Anaesth 1995;42:735-9.

5. Saraf SV, Mandawade NJ, Gore SK, Padhye UD, Pereira CS. Epidermolysis bullosa: Careful monitoring and no touch principle for anesthesia management. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2013;29:390-3.

6. Baloch MS, Fitzwilliams B, Mellerio J, Lakasing L, Bewley S, O'Suulivan G, Anaesthetic management of two different modes of delivery in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. Int J Obstet Anesth 2008;17:153-8.

7. Iohom G, Lyons B. Anaesthesia for children with epidermolysis bullosa: a review of 20 years' experience. Eur J Anaesthesiol 2001;18:745-54.

8. Boschin M, Ellger B, van de Heuvel I, Vowinkel T, Langer M, Hahnenkamp K, Bilateral ultrasoung-guided axillary plexus anesthesia in child with dystrophic epidermolysis bullosa. Paeditr Anaesth 2012;22:504-6.

9. Siddiqui KM, Khan S. Anaesthetic management of an infant with epidermolysis bullosa undergoing inguinal hernia repair. J PakMed Assoc 2010;60:497-8.

10. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Liossi C, Lynch-Jordan A,Martinez AE, et all. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. BMC Medicine 2014 12:178.

Araştırma Makalesi / Research Article

Tubal Ektopik Gebelik Tanısında Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Tubal Ectopic Pregnancy

Gökçe TURAN [1], Berna ASLAN ÇETİN [2], Gözde DEMİREZEN [3], Nurullah PEKER [4]

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye
3 Tekirdağ Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tekirdağ, Türkiye
4 Dicle Universitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmadaki amaç ektopik gebeliği (EG) olan hastalar ile sağlıklı intrauterin gebeliği olan hastaların hemogram parametrelerini karşılaştırmaktır.
Materyal ve Metod: Ocak 2013 ile Ocak 2017 tarihleri arasında tersiyer bir merkezde tubal EG tanısı konan hastalar ile ilk trimester intrauterin gebeliği olan hastaların demografik verileri ve tam kan sayımındaki beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct), nötrofil, lenfosit, platelet (PLT), ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO) karşılaştırıldı.
Bulgular: EG'i olan 718 hasta ile sağlıklı intrauterin gebeliği olan 937 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, gravida, parite ve abortus EG grubunda (çalışma grubu) anlamlı olarak daha yüksek izlenirken (p<0,001), gestasyonel hafta ise kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Hgb, Hct ve MPV değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek izlenirken (p<0,001), WBC, PLT, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.
Sonuç: Sonuç olarak EG'i öngörmede hemogram parametrelerinden sadece MPV değeri anlamlı bulundu. Bu çalışmada NLO ve PLO değerleri EG tanısında anlamlı bulunmadı. EG tanı ve tedavi protokollerinde hemogram, NLO ve PLO değerleri daha olası ilişkileri araştırmak için daha geniş hasta gruplarının inceleneceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik gebelik, Ortalama platelet hacmi, Nötrofil-lenfosit oranı, Platelet-lenfosit oranı.

Abstract

Background: The aim of this study was to compare the hemogram parameters of patients with ectopic pregnancy (EP) and healthy intrauterine pregnancy.
Materials and Methods: Between January 2013 and January 2017, the demographic data of patients with first-trimester intrauterine pregnancy and patients with a diagnosis of tubal EP issue in a tertiary center, and white blood cell count (WBC), hemoglobin (Hgb), hematocrit (Hct), neutrophil and lymphocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet count (PLT), platelet lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) values on complete blood count were recorded and compared with each other.
Results: A total of 718 patients with ectopic pregnancies and 937 patients with healthy intrauterine pregnancies were included in the present study. Between groups, age, gravida, parity, and abortion in the group with EP (study group) were monitored significantly higher (p <0.001), the gestational week was found significantly higher in the control group (p <0.001). Hgb, Hct and MPV values of the groups were monitored significantly higher in the Control Group (p<0.001), and no significant differences were detected between the WBC, PLT, NLR and PLR values of both groups.
Conclusions: As a result, only the MPV value was found significant among the hemogram parameters in predicting ectopic pregnancy. In this study, NLR and PLR values were not found significant in the diagnosis of EP. Prospective studies with larger participants are needed to investigate more possible relationships with hemogram, NLR and PLR values in EP diagnosis and treatment protocols.

Key words: Ectopic pregnancy, Mean platelet volume, Methotrexate, Neutrophil lymphocyte ratio, Platelet-to-lymphocyte ratio

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Gökçe Turan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel: +905336745074

e mail: drgokceturan@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.12.2019

Kabul tarihi / Accepted: 09.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.661424

Giriş

Ektopik gebelik (EG) fertilize olmuş ovumun endometriyal kavite dışında başka bir yere implante olmasıdır. İnsidansı 1/150-1/1000 arasında değişmektedir (1) . EG en sık tubalarda oluşmaktadır ve tubal EG'in de en sık implantasyon yeri ampulladır (2). Bilinen en sık risk faktörleri; geçirilmiş tubal cerrahiler, daha önce EG geçirmiş olmak, enfeksiyon kaynaklı tubal hasar, sigara ve yardımcı üreme tekniklerdir (3). Sitokinler, integrinler ve büyüme faktörlerinin EG patogenezinde rol oynayabileceği ve bu faktörlerin transport bozukluğu nedeniyle erken implantasyona yol açabileceği belirtilmiştir (4). Bu büyüme faktörleri ile birlikte hemogram parametrelerinin de EG tanısındaki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Ortalama platelet hacmi (MPV) ve lökosit sayısında artışın EG'i öngörmede etkili olabileceği bildirilmiştir (5). Bunun aksine hem tubal hem de rüptüre EG'te MPV'de düşüş olduğu ve EG'in patogenezinde inflamasyonun rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (6,7).

EG ve enflamatuar süreç üzerine yapılan bazı çalışmalarda, trombosit sayısı (PLT), trombosit dağılım genişliği (PDW) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) gibi belirteçlerin seviyelerinde bir artış olduğunu ortaya koymuş ve bu belirteçlerin EG'te tedavinin takibi ve cerrahi gereksinimin belirlenmesinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir (8).

Bu çalışmadaki amaç EG'i olan hastalar ile sağlıklı intrauterin gebeliği olan hastaların hemogram parametrelerini karşılaştırmaktır..

Materyal ve Metod

0 Ocak 2013 ile Ocak 2017 tarihleri arasında tersiyer bir merkezde tubal EG tanısı konan hastalar ile ilk trimester intrauterin gebeliği olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, etik kurul no: 2017/415). Çalışma grubu olarak tubal ektopik odak saptanan, başvuru sırasında tubal rüptür bulunmayan hastalar dahil edilirken, servikal, ovaryan veya skar EG'ler, lokasyonu bilinmeyen EG'i olan hastalar, myoma uterisi olan, ek sistemik hastalığı olan, sigara içen, antikoagülan ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı tarihler arasında polikliniğe başvuran ilk trimester gebelik haftalarında intrauterin gebeliği olup fetal kalp atımı görülen ve miadında sağlıklı doğum yapan hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Gebelik sürecinde gestasyonel diyabet (GDM), preeklampsi, erken membran rüptürü ve preterm doğum gibi komplike gebelikler kontrol grubuna dahil edilmedi.

EG tespit edilen hastaların tümüne Metotreksat (MTX) tedavisi uygulandı. MTX tedavisi uygulananan hastalar; başlangıç β hCG değerleri <10.000 mIU/ml, tubal ektopik odak boyutu 4 cm'in altında, rüptüre olmamış ve fetal kardiak aktivitenin izlenmediği, aktif hepatik veya renal hastalığı bulunmayan tubal EG'lerdi. Medikal tedavide tek doz intramuskuler (im) Metotreksat (MTX) protokolü uygulandı (9). Uygulama sonrası β-HCG değerleri, MTX dozunun uygulandığı 4 ve 7. günlerde tekrar edildi. 4. ve 7. günler arasında %15'den daha fazla bir azalma varlığında, tüm olgular haftalık takipler ile, β-HCG değerleri 5 IU/ml'nin altına düşene kadar izlendi ve bu olgular MTX başarılı grup olarak değerlendirildi. MTX tedavisine cevap vermeyen veya MTX tedavisi sırasında rüptüre olan hastalara ise laparoskopi veya laparotomi ile cerrahi tedavi uygulandı ve bu hastalar ise MTX başarısız grup olarak kabul edildi.

EG'i olan hastalar ile intrauterin sağlıklı gebeliği olan hastaların yaş, gravida, parite, abortus gibi demografik verileri kaydedildi ve birbirleri ile karşılaştırıldı. Her iki gruptan da tam kan sayımı yapıldı. Tam kan sonuçları hastanemizin veri tabanından retrospektif olarak incelendi ve WBC, Hgb, Hct, nötrofil ve lenfosit değerleri, NLO, PLT, platelet lenfosit oranı (PLO) ve MPV değerleri kaydedilerek birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca çalışma grubundaki hastalar MTX başarılı ve MTX başarısız ektopik gebelik olarak 2'ye ayrıldı ve hem demografik verileri hem de hemogram parametreleri kendi aralarında alt grup olarak karşılaştırıldı. Tüm kan numuneleri EG tespit edilen hastalarda MTX tedavisi başlanmadan önce, sağlıklı gebelerde ise fetal kalp atımı görülen ilk muayene sırasında alındı, EDTA (potasyum) tüplerde toplandı (antikoagülan madde olarak görev yapan etilendiamintetraasetat) ve hematoloji analizörü tarafından analiz edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences 20.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. ROC analizinde MPV cut-off değeri, sensitivite ve spesifitesi hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 1655 hasta dahil edildi. Hastalar sağlıklı intrauterin gebeler ve tubal non-rüptüre EG olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 718 sağlıklı intrauterin hasta mevcutken, çalışma grubunda 937 tubal non-rüptüre EG vardı. EG tespit edilen hastaların (n:937) tümüne tek doz MTX tedavisi uygulandı. Bu hastalardan 655'inde (%69.9) tek doz MTX tedavisi başarılı iken, 282 (%30.1) hastada ise MTX tedavisine cevap alınamadığından veya tedavi sırasında rüptür gelişmesi nedeni ile MTX tedavisi başarısız olup cerrahi uygulandı. EG ve intrauterin sağlıklı gebeliği olan hastaların demografik verileri Tablo-1'de listelendi. Yaş, gravida, parite ve abortus değerleri EG'i olan grupta anlamlı olarak daha yüksek izlenirken ($p<0,001$), gestasyonel hafta kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Her iki grubun hemogram parametreleri ve NLO, PLO değerleri Tablo-2'de gösterilmiştir. Hgb, Hct ve MPV değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak

daha fazla izlenirken (p<0,001), WBC, PLT, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca EG olan hastalar MTX başarılı ve MTX başarısız olarak 2'ye ayrıldığında elde edilen demografik veriler Tablo-3'te listelenmiştir. Grupların demografik verileri arasında anlamlı fark izlenmedi. MTX başarısız grubun Hgb ve Hct değerleri MTX başarılı gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken (p<0,001), MPV, WBC, PLT, NLO ve PLO parametreleri arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi (Tablo-4).

Tablo 1. Ektopik ve Sağlıklı Gebelerin Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Ektopik gebelik (mean±SD) (n:937)	**İntrauterin gebelik** (mean±SD) (n:718)	P **değeri**
Yaş	30,230 ± 5,676	27,940±5,798	<0,001
Gravida	3,037±1,646	2,468±1,421	<0,001
Parite	1,340 ±1,155	1,159 ±1,153	<0,001
Abortus	0,617±1,006	0,301±0,679	<0,001
Gestasyonel hafta	6,645±1,754	7,401±1,836	<0,001

Tablo 2. Ektopik ve Sağlıklı Gebelerin Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Ektopik gebelik (mean±SD) (n:937)	**İntrauterin gebelik** (mean±SD) (n:718)	P **değeri**
WBC (K/µl)	9,947 ±3,784	9,621±5,313	0,061
Hgb (g/dl)	11,626±1,607	12,334 ±1,093	<0,001
Hct (%)	35,210±4,638	37,787±3,156	<0,001
PLT (K/µl)	253,965±68,872	255,448 ±62,757	0,602
MPV (fl)	7,944 ±1,479	9,623 ± 1,862	<0,001
NLO	3,983± 3,835	3,159 ±1,328	0,411
PLO	372,994±5357,685	125 ,175±42,600	0,310

Hgb: hemoglobin; MPV: ortalama platelet hacmi; PLO: platelet-lenfosit oranı; PLT: platelet; NLO: nötrofil-lenfosit oranı; WBC: beyaz küre

Tablo 3. MTX Başarılı Olan ve Başarısız Olan Grupların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

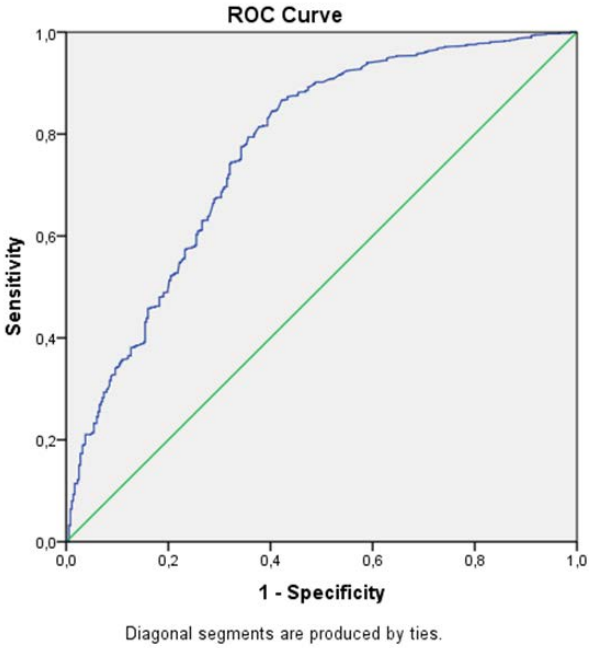
Demografik veriler (mean±SD)	**MTX başarılı** (n:655)	**MTX başarısız** (n:282)	P **değeri**
Yaş	30 ± 6	30±5,8	0,522
Gravida	3 ±1,6	3,1±1,7	0,507
Parite	1,3 ±1,2	1,3 ±1,1	0,931
Abort	0,6±1	0,6±1	0,277
Gestasyonel hafta	6,6±1,7	6,6±1,7	0,385

Tablo 4. MTX Başarılı Olan ve Başarısız Olan Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Değerler	**MTX başarılı** (n:655)	**MTX başarısız** (n:282)	P **değeri**
WBC (K/µl)	9,8 ±3,8	10±3,7	0,117
Hgb (g/dl)	11,7±1,6	11,4±1,5	<0,001
Hct (%)	35,8 ±4,7	34,6±4,4	<0,001
PLT (K/µl)	250,1±68,8	255,7 ±68,7	0,08
MPV (fl)	7,9 ±1,4	7,9 ± 1,5	0,4
NLO	4,09 ± 3,8	3,88 ±3,81	0,055
PLO	328±4234	417 ±6281	0,078

Hgb: hemoglobin; MPV: ortalama platelet hacmi; PLO: platelet-lenfosit oranı; PLT: platelet; NLO: nötrofil-lenfosit oranı; WBC: beyaz küre

Şekil-1'deki ROC eğrisinde EG'i ve intrauterin sağlıklı gebeliği olan hastalar arasında MPV değeri için eğri altındaki alan 0,768'dir ve youden indeksine göre cut-off noktası 5,9 alındığında sensitivite %74.6, spesifite %89.7 (%95 CI: 0.733-0.890) olarak hesaplandı.



Şekil 1. Grupların MPV Değeri için ROC Eğrisi

Tartışma

Bu çalışmada EG ile sağlıklı ilk trimester intrauterin gebeliği olan hastaların hemogram parametreleri karşılaştırıldığında her iki grubun WBC, PLT, NLO, PLO değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, kontrol grubunun Hgb, Hct ve MPV değerleri çalışma grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek tespit edildi. Tedavi başarısına göre kıyaslandığında; MTX başarısız grubun Hb ve Hct değerleri MTX başarılı gruba göre anlamlı olarak daha düşük iken, MPV, WBC, PLT, NLO ve PLO parametreleri arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi.

EG, ilk trimester anne ölümlerinin yaygın bir sebebidir ve günümüzde artan yardımcı üreme teknikleri ile birlikte maternal morbiditenin artmasına neden olmaktadır (10). EG'te gecikmiş tanı, infertiliteyi olumsuz etkilemekle beraber tubal rüptür ve kanamaya neden olarak mortaliteye neden olmaktadır (11).

EG'in fizyopatolojisinde tubal transportun bozulması yer almaktadır. Ayrıca hipoksi ile aktifleşen anjiogenezisin oluşması, tubal muskuler tabakadaki inflamasyon nedenli değişim ve yine inflamasyon nedenli tubal mikroçevrenin bozulması da diğer nedenler olarak rapor edilmiştir (3). Ektopik odak tubal kanalda invazyon yaparak düz kas hasarına neden olur ve bunun sonucunda kreatin kinaz yükselir. Ayrıca uterus kadar fazla kanlanması olmamasına rağmen tubada implantasyon sonucu anjiogenezis olmasından dolayı Vasküler endotelyal büyüme faktörü artar (12). İnflamasyon parametreleri olan interlökin (IL)-6 ve 8, tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa da EG'te yükselmektedir. Tüm

bu markerlar inflamasyon ile ilişkilidir. Ancak yine de EG tanısında primer olarak kullanılmamaktadır. Bu çalışmada ise hemogram parametreleri incelenmiş ve EG tanısında etkinliği araştırılmıştır. Etyolojide tüm bu inflamasyon ile ilgili markerların yüksek bulunması, hemogram parametrelerine de yansıyarak EG tanısında etkili olabileceğini akla getirmektedir. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada preeklamptik gebelerde (13) NLO ve MPV seviyelerinin sağlıklı gebelere göre yüksek olduğu ve bunun da enflamatuar süreç ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada preeklampsi, GDM gibi ek hastalıkların başlı başına inflamasyona neden olabileceğinden kontrol grubundaki hastalar miada kadar takip edilmiş ve gebelik takibi boyunca preeklampsi veya GDM olan hastalar bu nedenle çalışma dışı bırakılmıştır.

Yakın zamanda yapılan tubal EG'i olan 138 hasta ile sağlıklı gebeliği olan 72 hastanın hemogram parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tubal EG'i olan hastalarda sağlıklı gebelere göre PLT seviyelerinin daha düşük, monosit seviyelerinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur. EG'i olan hastalarda monosit yüksekliğinin tubal motilitenin bozulmasında etkili olabileceği bildirilmiştir (14). Bu çalışmada ise hem ektopik gebeliği ve sağlıklı intrauterin gebeliği olan hastaların PLT değerlerinde, hem de MTX başarılı ve başarısız olan grupların PLT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi.

6-8 hafta arası 112 intrauterin sağlıklı gebe ile 97 EG'nin hemogram parametrelerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada MPV değeri EG grubunda düşük iken, NLO yüksek bulunmuştur (15). Sağlıklı gebeler, non-rüptüre tubal EG'i olanlar ve rüptüre tubal EG'i olan hastaların MPV ve WBC değerlerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada EG'i olanlarda MPV yüksek tespit edilirken, rüptüre olanlar ile non-rüptüre EG'ler kendi aralarında kıyaslandığında MPV değerleri arasında fark bulunmamıştır (5). Aynı çalışmada WBC değerlerine bakıldığında ise WBC rüptüre EG grubunda en yüksek seviyede bulunmuştur (5). Öte yandan, başka bir çalışmada tubal EG'te sağlıklı ilk trimester gebelere göre MPV düzeyleri düşük bildirilmiştir (6). Bu çalışmadaki MPV değerleri önceki iki çalışmaya kıyasla sağlıklı gebelik grubunda daha yüksek tespit edildi. Ancak her iki çalışmadaki hastaların gebelik haftaları bu çalışma ile benzer olsa da, hasta sayıları bu çalışmaya göre daha azdı. MPV değerinin EG grubunda daha düşük bulunmasının nedeni bu farklılıktan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca başka bir çalışmada düşük doz inflamasyon sürecinde MPV seviyelerinin düştüğü, yüksek düzeydeki enflamatuar bozukluklarda MPV değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (16). Benzer şekilde bu çalışmada da MPV değerinin EG grubunda düşük bulunmasının nedeni, EG'te oluşan düşük dereceli inflamasyonun ve hipoksinin MPV değerlerinde düşmeye neden olması olabilir. Bu çalışmada her iki gruptaki hastaların yaş, gravida, parite, abortus değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarındaki WBC, PLT ve MPV değerlerindeki literatür ile farklılığın sebebi, demografik verilerdeki bu farklılık olabilir. Bir başka neden ise EG'te olduğu gibi acil kabul edilen durumlarda kan numuneleri hızlı çalışılmasıdır. Ancak çalışmamızda EG olan grupta tüm kanların acil çalışılması veya iki saat içerisinde çalışılması gibi bir standardizasyon yapılamadı. Hastaların bir kısmında kan numuneleri acil çalışılırken, bir kısmında ise iki saate analiz edildi. Bununla birlikte kontrol grubu olarak tanımlanan hastalarda kan numuneleri ortalama iki saatte analiz edilmektedir. MPV değerleri EDTA ile antikoagüle edilmiş numunelerdeki zamana göre değişir ve trombosit morfolojisindeki santrifüj süresi ve EDTA kaynaklı değişiklikler, MPV'de dalgalanmalara neden olabilir. Yani MPV değerlerinin EG grubunda düşük bulunması EDTA'lı tüpteki kalma süresi ile ilişkili olabilir.

Bu çalışmada sağlıklı gebeler ile EG'i olan hastalar karşılaştırıldığında NLO ve PLO değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu çalışmaya göre PLO ve NLO değeri EG'i saptamada etkili bir tanı testi olmayabilir. Yapılan bir çalışmada MTX yapılan EG'lerin 1., 4. ve 7 günlerindeki NLO değerlerindeki değişimine bakılmış ve NLO'nun tek doz MTX tedavisinin başarısını göstermede yeterli olduğu, ancak NLO seviyelerinin 4. ve 7. günler arasında %15 oranında β-hCG azalması protokolü kadar başarılı olmadığı bulunmuştur. Aynı çalışmada PLO MTX tedavisinin başarısını değerlendirmede anlamlı bulunmamıştır (17). Bu çalışmada EG grubu ile sağlıklı gebeler grubu arasındaki NLO değerlerinde anlamlı fark izlenmese de NLO, EG grubunda değersel olarak sağlıklı gebelere göre daha yüksek izlenmiştir. Bu durum altta yatan patogenezin inflamasyon ile ilişkili olabileceğini destekleyebilir. Ayrıca bu çalışmada β-hCG değerleri karşılaştırılmamıştır fakat trofoblastik invazyon sonucu ortaya çıkan β-hCG düzeylerindeki farklılık sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Çünkü tubal invazyonun inflamasyona sebep olabilmesi, tubal serozayı rüptüre etmesi veya intrauterin gebeliklerde β-hCG düzeylerindeki artışın farklı olması çalışmanın sonuçlarına yansımış olabilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada MTX yapılan ve cerrahi uygulanan hastaların Hgb, MCV, WBC, PDW, PLO, NLO değerleri karşılaştırılmıştır. MTX grubunda RDW, MPV anlamlı olarak yüksek iken, gruplar arasında WBC, Hgb, MCV, PLT, PDW, PLO, NLO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (18). Çalışmanın sonucunda MPV değerinin MTX tedavisi ile ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada MTX başarılı ve MTX başarısız gruplarda MPV, WBC, PLT, NLO ve PLO değerleri arasında fark izlenmedi.

Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada tubal rüptüre EG ile non-tubal rüptüre EG arasında PLO ve NLO değerlerine bakılmış ve rüptür olan EG'lerde NLO ve PLO değerleri daha yüksek bulunmuştur (19). Aynı çalışmada NLO ve PLO'nın seviyelerinin rüptüre EG'lerdeki β-hCG sonuçları

ile korele olduğu görülmüştür (19). Her ne kadar bu çalışma ana hipotez olarak önceki bahsedilen çalışma ile ile farklı olsa da çalışmamızda da PLO ve NLO seviyelerinin her iki grup arasında farkı olmadığı görüldü. Bu durum EG tanısının konmasında etkili bir yöntem olmayabilir. Çalışmamızın sonuçlarının literatürdeki benzer yazılardan farklı çıkmasının nedeni, hem çalışmamızdaki hasta sayısının daha fazla olması, hem de demografik verilerdeki anlamlı farkın PLO ve NLO fizyolojisini etkilemesi sonucu olabilir.

Bu çalışmadaki kısıtlılık çalışmanın dizaynının retrospektif planlanması ve her laboratuvarın ölçüm ve bekleme sürelerinin değişken olmasıdır. Çünkü bu testlerin ölçümleri sıcaklık, saklama koşulları ve ölçüme kadar geçen süre gibi çevresel ve laboratuvar koşullarından etkilenebilir. Ayrıca hastalardan tek seferlik hemogram alınmasının diğer bir limitasyon nedeni olduğunu düşünmekteyiz. Bu durum değerlerimizi etkilemiş olabilir. Fakat çalışmaya çok sayıda hasta dahil edilmesi ve kontrol grubundaki gebelerin miada kadar takip edilip ek hastalığı olanların çalışmadan çıkarılması bu çalışmayı güçlü kılmaktadır. Böylece ilerleyen gebelik haftalarında ortaya çıkabilecek kötü gebelik sonuçlarının çalışmamızı etkilemesi önlenmiştir.

Sonuç

EG'i öngörmede hemogram parametrelerinden sadece MPV değeri anlamlı bulundu. Bu çalışmada NLO ve PLO değerleri EG tanısını öngörmede etkili bulunmadı. EG tanı ve tedavi protokollerinde hemogram, NLO ve PLO değerleri olası ilişkileri araştırmak için daha geniş hasta gruplarının inceleneceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onam: Bu çalışmanın etik kurul onamı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (etik kurul no: 2017/415) alındı.

Kaynaklar

1. Yalçin Bahat P, Turan G, Aslan Çetïn B, Polat İ. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical treatment of ectopic pregnancies: A 6-year experience at a tertiary center. Turkiye Klin Jinekoloji Obstet. 2018;28(2):60-4.
2. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L et al. Risk factors for ectopic pregnancy: A comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. Am J Epidemiol. 2003;157(3):185-94.
3. Shaw JLV, Dey SK, Critchley HOD, Horne AW. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. Hum Reprod Update. 2010;16(4):432-44.
4. Peker N, Yaman Tunç S, Sak S, Karaçor T, Başaranoğlu S, Gül T. Ektopik Gebelik Olgularında Gebelik Haftasına Göre Tedavi Yaklaşımlarının Retrospektif Değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2017;48(1).
5. Turgut A, Sak ME, Özler A, Soydinç HE, Karaçor T, Gül T. Alteration of peripheral blood cells in tubal ectopic pregnancy. Ginekol Pol. 2013;84(3):193-6.
6. Ulkumen BA, Pala HG, Calik E, Koltan SO. Can mean platelet volume and platelet distrubition width be possible markers for ectopic pregnancy and tubal rupture? (MPV and PDW in ectopic pregnancy). Pakistan J Med Sci. 2014;30(2):352-5.
7. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: A simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010;14(1):28-32.
8. Li Z, Yang F, Dunn S, Gross AK, Smyth SS. Platelets as immune mediators: Their role in host defense responses and sepsis. Thromb Res. 2011;127(3):184-188.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Medical treatment of ectopic pregnancy: a committee opinion. Fertil sterility,. 2013;100(3):638-644.
10. Stulberg DB, Cain LR, Dahlquist I, Lauderdale DS. Ectopic pregnancy rates in the Medicaid population. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):274.e1-274.e7.
11. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril. 2007;87(3):481-484.
12. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2012;55(2):418-23.
13. Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? J Matern Neonatal Med. 2019;32(9):1412-9.
14. Eskicioğlu F, Özdemir AT, Turan GA, Gür EB, Kasap E, Genç M. The efficacy of complete blood count parameters in the diagnosis of tubal ectopic pregnancy. Ginekol Pol. 2014;85(11):823-7.
15. Gencdal S, Aydogmus H, Gencdal NK, Destegul E, Ekmekci E. Evaluation of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Patients With Ectopic Pregnancies. J Clin Gynecol Obstet. 2019;8(3):81-4.
16. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitas G. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? Curr Pharm Des. 2011;17(1):47-58.
17. Kanmaz AG, Inan AH, Beyan E, Budak A. Role of various complete blood count parameters in predicting the success of single-dose methotrexate in treating ectopic pregnancy. Pakistan J Med Sci. 2018;34(5):1132-36.
18. Akkaya H, Uysal G. Can hematologic parameters predict treatment of ectopic pregnancy? Pakistan J Med Sci. 2017;33(4):937-42.
19. Kan Ö, Gemici A, Alkilic A, Cetindag EN, Cakir C et al. The Effect of Preoperative Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Platelet-To-Lymphocyte Ratio on Predicting Rupture Risk in Tubal Ectopic Pregnancies. Gynecol Obstet Invest. 2019;84(4):378-82

Araştırma Makalesi / Research Article

İmmünsüpresif Tedavi Alacak Hastalarda Hepatit Serolojisi

Hepatitis Serology in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment

Mehmet ÇABALAK [1], Tayibe BAL[1], Sabahattin OCAK [1]

1 Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Öz.

Amaç: İmmünsupresif ilaç kullananlarda, hepatit B reaktivasyon riskine yönelik tarama yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada immünsüpresif tedavi öncesi, Enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilen hastalarda hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit A virüsü (HAV) sonuçları retrospektif olarak irdelenmesi amaçlandı.
Materyal ve Metod: Çalışmamızda Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında immünsüpresif tedavi öncesi, Enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilen 148 hastanın hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs), hepatit B core protein antikoru (Anti-HBc IgG), anti hepatit C virüs antikoru (Anti-HCV) ve anti hepatit A virüs antikoru (Anti-HAV) hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelendi.
Bulgular: HBsAg pozitiflik oranı %4,1, Anti-HBs pozitiflik oranı %31,8, İzole Anti-HBc IgG pozitiflik oranı %1,4 ve iki hastada ise Anti-HBs bakılmamıştı. Anti-HCV pozitifliği %1,4 tespit edildi. Hastaların %79,7 Anti-HAV bakılmamış, Anti-HAV pozitifliği %12,2 ve Anti-HAV negatifliği %8,1 olarak saptandı.
Sonuç: İmmünsüpresif tedavi öncesi tarama yapılmasına rağmen bazı taramaların eksik yapıldığı tespit edildi. Bu nedenle bu hastaları takip eden hekimlere eğitim verilmesi ve özellikle HBV enfeksiyonu konusunda farkındalık oluşturulmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İmmünsüpresyon, HBV, HCV, HAV

Abstract

Background: Screening aimed at hepatitis B reactivation risk is recommended in patients using immunosuppressive drugs. The aim of this study was to investigate the results of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and hepatitis A virus (HAV) retrospectively in patients referred to the infectious diseases clinic before immunosuppressive treatment.
Materials and Methods: In our study, 148 patients who were referred to our infectious disease clinic before immunosuppressive therapeutic usage between January 2018-December 2018. Patients files and hospital automation sysytem were analyzed for Hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (Anti-HBs), hepatitis B core protein antibody (Anti -HBc IgG), anti-hepatitis C virus antibody (Anti-HCV) and anti-hepatitis A virus antibody (anti -HAV) retrospectively.
Results: HbsAg positivity rate was 4.1%, Anti-HBs positivity rate was 31.8%, Isolated Anti-HBc IgG positivity rate was 1.4% and Anti-HBs was not detected in two patients. Anti-HCV positivity was detected as 1.4%. Anti-HAV was not examined in 79.7% of the patients, 12.2% was determined to have positive Anti-HAV and 8.1% negative Anti-HAV.
Conclusions: Since some screenings are incomplete despite screening performed for the patients, we recommend that physicians who follow patients receiving immunosuppressive therapy should be trained and raise awareness of HBV infection.

Key words: Immunosuppression, HBV, HCV, HAV.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet ÇABALAK

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
31400 Hatay, Türkiye
Tel: +90 (326) 229 10 00 (Dahili. 1872),
+90 (536) 968 52 43

e mail mehcab@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 27.12.2019

Kabul tarihi / Accepted: 10.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.666188

Giriş

İmmünsüpresif tedavi alan hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlu hastalar, HBV reaktivasyonu için risk altındadır. Bu reaktivasyon artmış serum aminotransferaz düzeyleri, fulminan hepatik yetmezlik ve ölüm ile sonuçlanabilir (1). Ek olarak immünsüpresif tedavinin kesilmesine ve altta yatan hastalığın tedavisinin gecikmesine yol açabilmektedir.

İmmünsüpresif tedavi alacak tüm hastalarda tedavi öncesinde hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag), hepatit B core protein antikoru (Anti-HBc IgG) değerlendirilmelidir. Hepatit B yüzey antikoru (Anti-HBs) taraması, profilaktik tedaviyi belirlemek için kullanılmadığından anti-HBs'nin HBV reaktivasyonu üzerindeki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır (2).

İmmünsüpresif tedavi alan kronik HBV hastaları veya HBV ile enfekte kişilerin %20-50'sinde HBV reaktivasyonu geliştiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (3,4). European Association For The Study Of The Liver (EASL), Asian-Pacific For The Study Of The Liver (APASL) ve Centers for Disease Control and Prevention (CDC) HBs Ag prevelansı > %2 olan ülkelerde immünosüpresif tedavi öncesi mutlaka HBsAg, Anti-HBc IgG ve Anti-HBs taranmasını önermektedirler (3,5,6). HBV enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın Anti-HBc'nin tek başına saptanması izole Anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılır. HBV enfeksiyonu ile karşılaşmayı gösterir (7).

Son yıllarda kanser kemoterapisi uygulanan hasta sayılarının artması, organ transplantlarının yaygınlaşması, otoimmün hastalıkların tedavisinde immünsüpresif ilaçların kullanılması ile birlikte immünsüpresif tedavi alan hasta sayısı hızla artmaktadır. Türkiye HBV açısından orta endemisite bölgede yer alması hastaların taranmasını önemli kılmaktadır. Bizim ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda hepatit serolojisinin taranması ve takibi konusunda eksiklikler yaşandığı görülmüştür (8,9). Çalışmamızda, kliniğimizde bir yıllık süre içinde immünsüpresif tedavi başlanması planlanan hastalarda, tedavi öncesi tarama sonuçlarının irdelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmamız Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında immünsüpresif tedavi öncesi, Mustafa Kemal Üniversitesi Enfeksiyon hastalıkları kliniğine yönlendirilen 148 hasta dahil edildi. Hastalara ait HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HBc IgG, anti hepatit C virüs antikoru (Anti-HCV) ve anti hepatit A virüs antikoru (Anti-HAV) sonuçları hasta dosyalarından ve hastanemiz otomosyon sisteminden retrospektif olarak ulaşıldı. Hbs Ag serolojisi pozitif olgularda hepatit B açısından profilaksi veya tedavi başlanıp başlanmadığı araştırıldı.

HBs Ag pozitif ancak alanin aminotransferanz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri normal sınırlarda olan HBV DNA'sı negatif olan hastalar HBV taşıycısı olarak kabul edildi. Tarama sırasında Hbs Ag ve Anti-HBc IgG negatif olup Anti-HBs pozitif saptanan hastalar aşılı olarak kabul edildi. Anti-HBc IgG pozitifliği tek başına saptanması izole Anti-HBc IgG pozitifliği olarak kabul edildi. Her üç parametrenin negatif olarak saptanan hastalar, hepatit B ile hiç karşılaşmamış hastalar olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS versiyon 21.0 istatistiksel paket programı (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ve histogram kullanılarak test edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (medyan) ve çeyrekler arası aralık kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılıma uymayan numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (14.02.2019 tarih, 04 nolu karar).

Bulgular

Bir yıllık sürede Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine immünsüpresif tedavi öncesi yönlendirilen 148 hastada yapılan taramada; Hastaların yaş medyanı 38 yıl (18-61,IQR:16) olup, 92'si erkek (%62.2) ve 56'sı (%37.8) kadındı.

Tablo 1. Hastaların hepatit göstergelerine göre tarama sonuçları

Hepatit göstergeleri	n=(%)
HBsAg	
Pozitif	6 (4.1)
Negatif	142 (93.9)
Bakılmamış	0 (0.0)
Anti-HBs	
Pozitif	47 (31.8)
Negatif	99 (66.9)
Bakılmamış	2 (1.4)
İzole Anti-HBc IgG	
Pozitif	2 (1.4)
Bakılmamış	12 (8)
Anti-HAV IgG	
Pozitif	18 (12.2)
Negatif	12 (8.1)
Bakılmamış	118 (79.7)
Anti-HCV	
Pozitif	2 (1.4)
Negatif	145 (97.9)
Bakılmamış	1 (0.7)

Veriler n, (%) şeklinde sunuldu. HBsAg: hepatit B yüzey antijeni; Anti-HBc IgG: hepatit B kor antikoru; Anti-HCV: hepatit C antikoru; Anti-HAV-IgG: hepatit A antikoru.

Hbs Ag pozitifliği altı hasta (%4.1), Anti-HBs negatifliği 99 hasta (%66.9), Anti-HBs pozitifliği 47 hasta (%31.8) ve iki hastada ise (%1.4) Anti-HBs bakılmamıştı. Hastaların HBV DNA sonuçları; 3053, 153, 128, 36, 76 IU/ml ve bir hastada negatif idi. HbsAg pozitif hastaların 3 tanesine tenofovir disproksil, 3 tanesine ise entekavir tedavisi başlanmıştı.

Anti-HBs pozitif hastalar, Anti-HBs negatif hastalara göre daha genç yaşta olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.548).

İzole Anti-HBc IgG pozitifliği saptanmış iki (%1.4) hasta da HBV DNA negatifti ve bu olgulara 3 ay aralıklarla takip önerilmişti. Hastaların %8'inde Anti-HBc IgG bakılmamış

idi.
İki hastada (%1.4) Anti-HCV pozitifliği tespit edildi fakat her iki hastada da HCV RNA negatif saptandı. Sadece bir hastaya Anti-HCV bakılmadığı tespit edildi. Hastaların yüz on sekizine (%79.7) Anti-HAV bakılmamış, on sekiz (%12.2) hastada Anti-HAV pozitif ve on iki (%8.1) hastada Anti-HAV negatif olarak saptandı. Tablo 1'de hastaların hepatit göstergelerine göre tarama sonuçları özetlenmiştir.

Tartışma

İmmünsüpresif tedavi alacak kişilerde yaptığımız çalışmada HBs Ag prevalansını %4.1, Anti -HBs pozitifliği %31.8, Anti-HBc IgG total pozitifliği %12.8 olarak saptandı. Türkiye'de normal populasyonda yapılan HBV prevalansı ile ilgili 2009-2010 yılları arasında Tozun ve arkadaşları 5460 hasta taramış, erişkin yaş grubunda HBsAg %4, Anti-HBc IgG total pozitifliği %30.6 ve Anti-HBs pozitifliği %31.9 oranında saptanmışlar (10). Bizim çalışmamızda Anti-HBc IgG total'in düşük bulunması coğrafi farklılık ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Dağlı ve arkadaşları immünsüpresif tedavi alan Ankilozan Spondilit'li 134 hastada yaptıkları çalışmada HBV prevalansı %4.5 iken HCV prevalansı %1.5 olarak saptamışlar (11).
HBV enfeksiyonunda diğer serolojik göstergeler olmaksızın Anti-HBc'nin tek başına saptanması izole Anti-HBc pozitifliği olarak adlandırılır (7). Dağlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada en önemli bulgularından biri 32 hastada (%23.8) ile izole Anti-HBc IgG pozitiflik oranı saptamışlar bu durum ülke verilerine göre çok yüksek olarak tespit edilmiş (11). İzole Anti-HBc sıklığı çeşitli toplumlarda %0.1 ile %20 arasında değişmektedir (12). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise polikliniğe başvuran hastalarda bu oranın %4.7 olduğu gösterilmiştir (13). HBsAg negatif kan bağışçılarında izole Anti-HBc oranları ülkelere göre değişiklikler göstermekte olup ülkemizde bu oran %4.1 olarak bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda ise izole Anti-HBc IgG pozitifliğini %1.4 olarak diğer çalışmalara göre düşük bulundu.
Anti-HBc IgG enfeksiyonunun en güvenilir göstergesi olduğundan HBV ile karşılaşma olup olmadığını ortaya çıkartmak için iyi bir tarama testidir (15). Çalışmamızda Anti-HBc IgG hastaların %8'ine bakılmamış olması dikkat çekiciydi. Bundan dolayı bu hastaları takip eden hekimler için eğitimler yapılması ve eğitimlerin periyodik olarak tekrar edilmesi gerektiğini önermekteyiz.
Bursa'da yapılan bir çalışmada ise %2.5 olarak izole Anti-HBc pozitifliği saptanırken bu hastalarda HBV DNA pozitifliği %0.01 olarak saptanmıştır (16). Isparta'da yapılan bir çalışmada ise izole Anti-HBc pozitif olan hastalarda HBV DNA pozitiflik oranı %6.6 olarak saptanmış (17). Bizim çalışmamızda izole Anti-HBc pozitifliği olan iki hastanın HBV DNA'sı negatif olarak saptandı.
Çalışmamızda akut HBV enfeksiyonu geçiren hasta saptanmadı fakat Engin ve ark. yaptıkları çalışmada 445 immünsüpresif tedavi alan hastayı taramışlar ve iki hastada akut HBV enfeksiyonu saptamışlar (18). Bu çalışma immünsüpresif tedavi alan hastalarda hepatit serolojisinin taranmasının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.
Engin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemoterapi ve biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda ideal taranma oranları çok düşük çıkmıştır (18). İdeal olarak taranan hastalarda da profilaksi ya da aşı yönlendirilmelerinin eksik olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise taranan hastalarda profilaksi yapıldığı, aşılama önerildiği fakat aşılama sonuçlarının takip edilmediği tespit edildi. Bu nedenle çalışmamızın en önemli kısıtlılığının retrospektif bir çalışma olduğu söylenebilir. Ayrıca hastalar tek bir klinik tarafından yönlendirilmesi nedeniyle, kliniklere göre dağılım yapılmamış olması çalışmamızın diğer bir kısıtlılık nedenidir.

Sonuç

Bizim çalışmamızda taranan hastalarda eksik tarama yapıldığı, aşılanmaya yönlendirildiği fakat aşı sonuçlarının kayıt edilmediği anlaşıldı. İmmünsüpresif tedavi başlanan hastaları takip eden hekimlere, hepatit reaktivasyonu gelişmesini önlemek için eğitimler verilmesi ve bu eğitimlerin periyodik olarak tekrar edilmesini önermekteyiz.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi
Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Etik Kurul: Çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (14.02.2019 tarih, 04 nolu karar).

Kaynaklar

1. Gupta S, Govindarajan S, Fong TL, Redeker AG. Spontaneaus reactivation in chronic hepatitis B: Patterns and naturel history. J Clin Gastroenterol 1990; 12: 562.
2. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et all. Hepatitis B Virus Screening for Patients with Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Uptodate. J Clin Oncol. 2015; 33(19): 2212.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic Hepatitis B Virus Infection. J Hepatol 2012; 57: 167-85.
4. Türkiye Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi; 2015. (https://www.vhsd.org/tr/turkiye-viral-hepatit-tani-ve-tedavi-rehberi-2-5-p)
5. Sarin SK, Kumar M, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et all. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016; 10: 1-98.
6. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et all. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 2008; 57: 1-20.
7. Ertekin V, Selimoğlu MA, Alp H. Erzurumda 6-17 yaş grubu çocuklarda HBV enfeksiyonu prevalansı çalışması sırasında saptanan atipik serolojik profiller. Viral Hepatit Derg 2003; 1: 60-3.
8. Ramirez J, Duddempudi AT, Sana MM, Hasan SS, de Los Santos M,

Song J, et al. Screening for hepatitis B in patients with lymphoma. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2015; 28 : 438-42.
9. Day FL, Link E, Thursky K, Rischin D. Current hepatitis B screening practices and clinical experience of reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a nationwide survey of medical oncologists. J Oncol Pract 2011;7:141-7.
10. Tozun N, Ozdoğan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Aakarca U, et all. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect 2015;21:1020-6.
11. Dağlı Ö. Kasapoğlu Aksoy M. Ankilozan spondilitli hastalarda hepatit B ve hepatit C enfeksiyon prevalansı. Ortadoğu Tıp Derg 2018;10(3):297-301.
12. Sünbül M, Eroğlu C, Barut Ş, Esen Ş, Hökelek M, Leblebicioğlu H. HBsAg ve anti-HBs negatif, anti-HBc pozitif olgularda hepatit B aşısına yanıt. Viral Hepatit Derg 1999;1:34-6.
13. Altunay H, Kenar S, Koçak N, Çavuşlu Ş. İzole anti-HBc pozitifliğinde hepatit B virüs enfeksiyözitesinin araştırılması. Viral Hepatit Derg 2003;8:10-5.
14. Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. Eur J Epidemiol 2006;21:299-305.
15. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal AŞ, et all. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. Turk J Gastroenterol 2018;29(3):259-69.
16. Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mıstık R, Töre O. İzole anti-HBc pozitif olgularda HBV-DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. Mikrobiyol Bul 2009;43:243-50.
17. Tas T, Kaya S, Onal S, Küçükbayrak A. The detection of HBV-DNA with polymerase chain reaction in blood donors with isolated hepatitis B core antibody. Med Glass (Zenica) 2012; 9: 227-30.
18. Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Hakim GD, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2016;2(4):256-259

Araştırma Makalesi / Research Article

Laparoskopik Safra Kesesi Ameliyatlarında Transversus Abdominis Plan Bloğu, İntravenöz Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç ve Lokal Anestezik İnfiltrasyonunun Karşılaştırılması

Comparison of Transversus Abdominis Plane Block, Intravenous Non-Steroid Anti-Inflammatory Drug and Local Anesthetics Infiltration in Laparoscopic Gall Bladder Surgery

Mustafa BIÇAK [1], Fikret SALIK [1], Hakan AKELMA [1]

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır,Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda usg yardımıyla yapılan bilateral tap blok uygulaması, port giriş yerine lokal anestezik infiltrasyonu ve preemptif deksketoprofen uygulamasının postoperatif etkilerini karşılaştırarak artan laparoskopik cerahi oranları ve bu tür hastaların perioperetif ağrı yönetimi konusunda literatüre katkı sağlamayı amaçladık.
Materyal ve Metod: Çalışmamız 08.01.2019 tarihli 228 sayılı Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra randomize prospektif olarak planlandı. Hastalara ağrının değerlendirilmesinde kullanılan Vizüel Analog Skala (VAS) ve Sayısal Ağrı Skalası (NRS) ile ağrı şiddeti belirlendi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara genel anestezi uygulandı. Grup 1'deki hastalara cerrahi inzisyondan 30dk önce preemptif olarak 50 mg deksketoprofen yapıldı. Grup 2' deki hastalara cerrahi insizyon öncesi belirlenen laparoskopik port giriş yerlerine lokal anestezik uygulandı ve ek analjezik yapılmadı. Grup 3 deki hastalara bilateral subkostal transversus abdominis plan bloğu (TAP) uygulandı. Anestezinin idamesinde ortalama arteryel basınçta bazal değerine göre %20 artış görülen hastalara 1 mcg/kg iv fentanyl uygulandı ve kayıt edildi.
Bulgular: Çalışmaya 94 hasta alındı. 2 hasta morbit obezite (BMI>35) ve 2 hasta koagülopati nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 90 hasta 3 gruba ayrılıp analiz edildi. Postoperatif aneljezi süresi Grup 1'de 15,83±10,94 saat, Grup 2'de 14,95±10,39 saat, Grup 3'te 23,21±4,29 saat olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ek aneljezik ihtiyacı olan hasta sayısı Grup 1'de %36,9(n=11), Grup 2'de %46,9(n=14), Grup 3'te %3(n:1) tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Postoperatif ilk 24 saatlik dönemde hasta başına ortalama tramadol tüketim miktarları karşılaştırıldığında Grup 1'de 55±90.11mg, Grup 2'de 92,5±145,5mg, Grup 3'te 13,33±73,0 mg bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Postoperatif ilk 24 saat VAS skorları incelendiğinde 30.dk, 1., 2., 4., 8. ve 16. saatlerde Grup 3'de istatistiksel olarak daha düşük bulundu. 12. ve 24. saatlerde ise tüm gruplarda benzer sonuçlar tespit edildi.
Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada elde ettiğimiz veriler laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında postoperatif ağrı yönetiminde usg eşliğinde bilateral tap blok uygulamasının başarılı bir yöntem olduğu yönündedir.

Anahtar Kelimeler: Bilateral TAP blok, Laparoskopik kolesistektomi, , Postoperatif analjezi

Abstract

Background: In this study, we aimed to contribute to the literature on increasing laparoscopic surgery rates and perioperative pain management of such patients by comparing bilateral tap block application performed with the help of usg in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, local anesthetic infiltration instead of port entry, and postoperative effects of preemptive dexketoprofen application.
Materials and Methods: Our study was planned prospectively, after the approval of the local ethics committee of Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, numbered 228, dated 08.01.2019. Pain severity was determined with the Visual Analogue Scale (VAS) and Numerik Pain Scale(NRS) used to evaluate the pain. The patients included in the study were randomly divided into 3 groups. General anesthesia was applied to all patients. Patients in Group1 received 50 mg dexketoprofen as a preemptive 30 minutes before surgical insertion. Local anesthetics were applied to the laparoscopic port entry sites determined before the surgical incision in Group2 patients and no additional analgesics were performed. Bilateral subcostal transversus abdominis plan block (TAP) was applied to the patients in Group3. Patients with a 20% increase in the mean arterial pressure in the maintenance of anesthesia compared to the baseline value were administered 1 mcg/kg iv fentanyl and recorded.
Results: 94 patients were included in the study. 2 patients were excluded from the study due to morbid obesity (BMI>35) and 2 patients due to coagulopathy. 90 patients were divided into 3 groups and analyzed. Postoperative analgesia duration was 15.83±10.94 hours in Group1, 14.95±10.39 hours in Group2, 23.21±4.29 hours in Group3. The difference between the groups was found statistically significant. The number of patients with additional analgesic needs was 36.9%(n=11) Group 1, 46.9%(n=14) Group 2, and 3%(n=1) in Group3. The difference between the groups was found statistically significant. When the average amount of tramadol consumption per patient was compared in the first 24 hours postoperatively, it was found 55±90.11mg in Group1 92.5±145.5mg in Group2 13.33±73.0 mg in Group3. The difference between the groups was found statistically significant. When VAS scores were examined in the first 24 hours postoperatively, it was found statistically lower in Group3 at 30 min, 1,2,4,8 and 16 hours. Similar results were detected in all groups at 12 and 24 hours.
Conclusions: As a result, the data we obtained in this study is that bilateral tap block application is a successful method in postoperative pain management in laparoscopic cholecystectomy surgeries.

Key words: Bilateral TAP block, Laparoscopic cholecystectomy, Postoperative analgesia

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hakan Akelma,

SBÜ Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Diyarbakır
e mail hakanakelma@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 02.01.2020

Kabul tarihi / Accepted: 02.03.2019

DOI: 10.35440/hutfd.669139

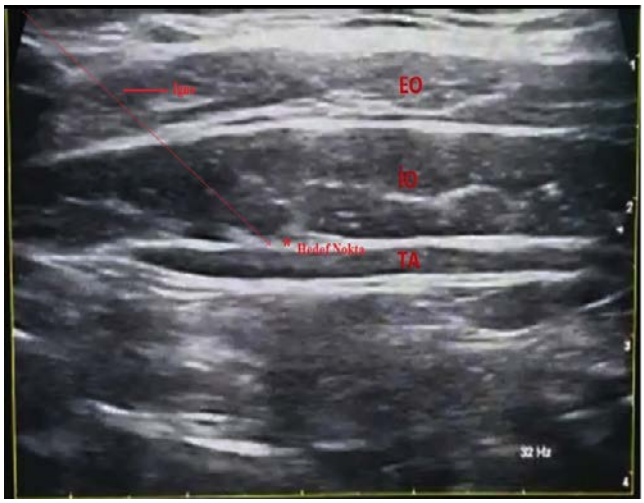
Giriş

Laparoskopik cerrahi ve anestezi teknikleri alanında gelişmeler olmasına rağmen hastalardaki postoperatif ağrı halen önemli bir problem olarak kalmaya devam etmektedir.
Laparaskopik cerrahi planlanan hastalarda perioperatif dönemde ağrı yönetimi doğru planladığında mobilizasyon süresinde kısalma, yara iyileşmesinde hızlanma, konstipasyon, derin ven trombozu, pulmoner atelektazi ve emboli gibi postoperatif komplikasyon oranlarında azalma görülür. Ayrıca hasta memnuniyetinde artma, mortalitede azalma, hastanede kalış sürelerinde kısalma ve sağlık giderlerinde düşme gözlenir.(1,2) Tüm bu nedenlerden dolayı hastalarda gözlenen perioperatif ağrının giderilmesinde birçok yöntem denenmiştir. Hastalara sistemik opioid verilmesinin perioperatif ağrının kontrolünde efektif bir yöntem olduğuna dair birçok çalışma yapılmış ancak opioidlerin yan etkileri nedeniyle alternatif perioperatif ağrı yönetim stratejileri geliştirilmeye çalışılmıştır.(3) Non steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAIDs) uygulanması, karın ön duvarı blokları ve insizyon yerine lokal anestezik uygulanması bu yöntemlerden birkaçıdır.
Laparoskopik cerrahide gözlenen ağrının etyolojisinde insizyonel ağrının rolünün büyük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastalara insizyon hattına lokal anestezik infiltrasyonu yapılarak postoperatif ağrının azaltılması sık başvurulan bir yöntem olmuştur.(4) Son yıllarda özellikle ultrasonografinin anestezi pratiğinde kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte postoperatif ağrı yönetiminde plan bloklarının uygulanması sıklaşmış ve hastaların postoperatif ağrı yönetiminde kullanılan opioid miktarında ciddi azalma görülmüştür.(5) Bu amaçla uygulanan transversus abdominis plan bloğu(TAP) özellikle alt abdominal saha cerrahisi sonrası sık tercih edilen bir yöntem halini almıştır. Tap blok uygulaması karın ön duvarının somatik ağrı duyusunu sağlayan T6-L1 sinir kökleri arasına lokal anestezik ajan verilmesi prensibine dayanır.(6) Literatürde ilk defa Rafi tarafından 2001 yılında gerçekleştirilen bu tekniğin 2007 yılında Hebbart ve ark tarafından yapılan çalışma ile ultrasonografi eşliğinde güvenle yapılabileceği gösterilmiştir.(7,8) P.M.hopkinks çalışmasında ultrasonografiyle transversus abdominis plan bloğu uygulamasının altın standart olduğunu belirtmiştir.(9)
Artan laparoskopik cerahi oranları ve hastaların perioperatif ağrı yönetimi konusunda literatüre katkı sağlamak amaçlı yaptığımız çalışmamızda, laparoskopik kolesistektomi yapılan hastalarda usg yardımıyla yapılan bilateral tap blok uygulaması, laparoskopik port giriş yerine lokal anestezik infiltrasyonu ve preemptif deksketoprofen uygulamasının postoperatif etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız 08.01.2019 tarihli 228 sayılı Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra 28.01.2019 ile 28.04.2019 tarihleri arasında randomize prospektif olarak planlandı. Hastanemiz genel cerrahi kliniği tarafından elektif laparoskopik kolesistektomi cerrahsi planlanan 94 hasta çalışmaya dâhil edildi. Lokal anestezik alerjisi, kronik ağrı ve tedavisi öyküsü, morbid obezite(vücut kitle indeksi(VKİ)>35), acil vaka, gebelik, ileri derecede kronik obstruktif akciğer hastalığı, hepatosplenomegali veya bilinen karaciger hastalığı öyküsünün olması bu nedenle laparoskopik cerrahiden açık cerrahiye geçilme olasılığının olması çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak belirlendi. İki hasta vki>35 olduğundan ve iki hasta kuagülopati açısından uygun olamadığından çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya 90 hastayla devam edildi.
Çalışma öncesi hastalar deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından poliklinikte değerlendirildi. Hastalara yapılacak cerrahi işlem ve blok uygulaması hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Tüm hastalara aydınlatılmış onam formu düzenlenip, hasta imzaları alındı.
Hastalara ağrının değerlendirilmesinde kullanılan Vizüel Analog Skala (VAS) ve sayısal ağrı skalası (NRS) hakkında bilgi verildi ve ağrı şiddeti belirlendi. Hastalardan post operatif dönemde hiç ağrı olmaması halinde 0, en şiddetli ağrı için 10 olacak şekilde ağrı şiddetini 0 ile 10 arasında rakamsal olarak ifade etmeleri istendi.
Cerrahiden 30 dakika önce tüm hastalara 20 G kanül ile antekübital bölgeden damar yolu açıldı. Operasyon odasına alınınca hastalara standart elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonu yapıldı.(Dräger-Infınıty delta XL)

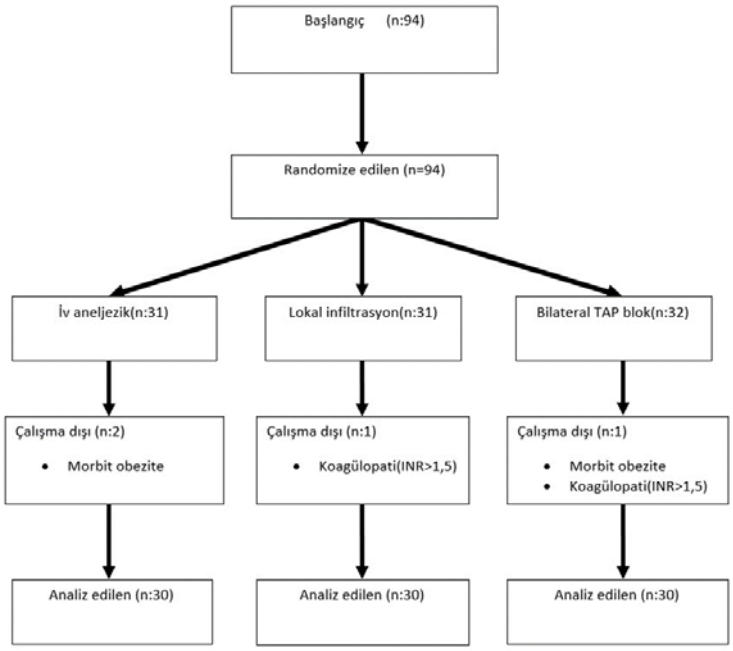
Şekil 1. Subkostal Trasversusu Abdominis Plan bloğu iğne giriş ve usg prob duruşu



Şekil 2. Usg eşliğinde karın katmanlarının görünümü
EO: Eksternal Oblik , İO: İnretnal Oblik , TA: Transversus Abdominis

Şekil 3. Lokal Anesteziğin Yayılımı
EO: Eksternal Oblik , İO: İnretnal Oblik , TA: Transversus Abdominis

Hastalara anestezi indüksiyonunda intravenöz yolla 2 mg midazolam, 2-3 mg/kg propofol, 1 mcg/kg fentanil ve 0,6mg/kg roküronyum verilip hastalar 3 dakika %100 O2 ile ventile edildi. Entübasyon sonrası hastaların anestezi idamesi %50 hava %50 hava içerisinde 2 MAK (Minimum alveoler konsantrasyon) sevoflorane ile sağlandı. Hastalar volüm kontrollü moda end-tidal karbondioksit değerleri 30-35 aralığında tutulacak şekilde takip edildi. Tüm hastalarda olası organ yaralamasını önlemek amaçlı iğne ile batına girilmeden önce orogastrik sonda ile mide içeriği aspire edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar rastgele 3 gruba ayrıldı. Tüm hastalara genel anestezi uygulandı. Grup 1'deki hastalara cerrahi inzisyondan 30dk önce preemptif olarak 50 mg deksketoprofen yapıldı. Hasta cerrahi bitiminde kliniğe gönderildikten sonra yetişkinler için önerilen doz olan her 8-12 saatte olacak şekilde günde üç defa intravenöz deksketoprofen 50 mg order edildi. Grup 2' deki hastalara cerrahi insizyon öncesi belirlenen port giriş yerlerine beşer mL olmak üzere toplamda 20 mL % 0,5 bupivakain uygulandı ve ek analjezik yapılmadı. Grup 3 deki hastalara steril şartlarda, lineer ultrasonografi probu eşliğinde (Mindray DP-50) bilateral subcostal torakoabdominal plan bloğu uygulandı. (Şekil 1)Blok uygulaması sırasında sırasıyla cilt, cilt altı doku, eksternal oblik kas, internal oblik kas ve transversus abdominis kası görüldü. (Şekil-2)100 mm blok iğnesi (Braun peripheral nevre block needle stimplex 22 gauge) ile in-plane teknik uygulanarak transversus abdominis kası fasyasına lokal anestezik ajanın yayılımı izlenerek her bölgeye 20mL olmak üzere bilateral totalde 40 mL bupivakain %0,25 mg/mL yapıldı.(Şekil-3) Anestezinin idamesinde ortalama arteryel basıncda bazal değerine göre %20 artış görülen hastalara 1 mcg/kg iv fentanyl uygulandı ve kayıt altına alındı (Şekil 4- Akış Şeması).



Şekil 4. Akış Şeması
İV: İntravenöz TAP: Transversus Abdominis Plan

Postoperatif dönemde hastanemizde hasta kontrollü ağrı cihazı mevcut olmadığından bu konuda tecrübeli (en az 3 yıllık asistan doktor) ve klinik takip hemşirelerine bu konuda eğitim verilerek hastaların ilk 24 saat VAS ve NRS değerleri kayıt altına alındı. VAS değeri ya da NRS değeri >4 olan hastalara intravenöz 1mg/kg tramadol uygulandı ve kayıt altına alındı. Şayet hastada tramadol yapılmasına rağmen 30 dakika içinde rahatlama gözlenmezse 1mg/kg tramadol tekrar edilmesi planlandı. Post-operatif dönemde bulantı ve kusma 3 puanlı skala (0=yok, 1=hafif, 2=şiddetli) ile değerlendirildi. Bulantı veya kusma skoru 2 olan veya bulantıyı tolere edemeyen hastalara 0,15 mg/kg intravenöz ondansetron uygulandı. Postoperatif dönemde sedasyon skoru 1, 2, 4, 8, 12, 16 ve 24.saatlerde 3 puanlı skala ile değerlendirildi (uyanık=0, uykulu=1, derin uykulu=2) ve kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında, önceki çalışmalarda belirtilen oranlar referans alınarak G-Power version 3.1.9.4 (Universität Kiel, Germany) programı kullanıldı. Two-tailed alpha error of 0.05, Power (1-β err prob) 0.90, Number of groups 3 ve effect size f 0,4 kabul edilerek çalışmaya dâhil edilecek minimum toplam hasta sayısı 84 olarak hesaplandı.(10,11)

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 for Windows programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. İstatistiksel olarak sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplardaki kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı, sonuçlar % n olarak verildi. Numerik verilerin normallik dağılımına uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normallik dağılımına uyan veriler One-way ANOVA testi ile değerlendirilirken normallik dağılımına uymayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 94 hasta dâhil edildi. 2 hasta morbit obezite (BMI>35) ve 2 hasta koagülopati nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 90 hasta 3 gruba ayrılıp analiz edildi (Şekil 3).

Gruplar arasında demografik veriler, cerrahi süre ve taburculuk süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Blok uygulama süresi açısından gruplar karşılaştırıldığında Grup 2'de 1,63±0,76 saat, Grup 3'te 4,2±0,92 saat olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Demografik veriler ve klinik özellikler

Özellikler	Grup 1 (n=30) Mean±SD*	Grup 2 (n=30) Mean±SD*	Grup 3 (n=30) Mean±SD*	p **değeri**
Yaş (yıl)	50,4±14,73	48,06±15,44	42,76±11,84	0.100
BMI**	25,42±3,55	26,00±4,11	26,41±3,85	0.600
Cinsiyet **(Erkek/Kadın)**	11/19	6/24	8/22	0.349
Cerrahi süre (dakika)	60±0,00	57,00±7,02	57,66±7,65	0.261
Yatış süreleri (saat)	24±0,00	24,8±4,38	24±0,00	0.368

** Standart Deviation: **Body Mass İndex*

Postoperatif aneljezi süresi Grup 1'de 15,83±10,94 saat, Grup 2'de 14,95±10,39 saat, Grup 3'te 23,21±4,29 saat olarak tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). Grupları birbiriyle karşılaştırmak için yapılan ek analizde Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun postoperatif aneljezi süresi tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 2. Blok uygulama süresi, postoperatif aneljezi süresi, ek aneljezik ihtiyacı, opioid tüketim miktarı

	Grup 1 (n=30) Mean±SD*	Grup 2 (n=30) Mean±SD*	Grup 3 (n=30) Mean±SD*	P **değeri**
Blok uygulama süresi (saat)	0	1,63±0,76	4,2±0,92	<0.001**
Postoperatif analjezi süresi (saat)	15,83±10,94	14,95±10,39	23,21±4,29	0.001**
Ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı (%)	11(%36,7)	14(%46,7)	1(%3,3)	0.001**
Opioid tüketim miktarı (Tramadol/mg)	55±90,11	92,5±145,5	13,33±73,02	0.001**

** Standart Deviation: **Body Mass İndex*

Tablo 3. Grupların birbirleriyle karşılaştırılması

	Post-hoc p (Grup 1 ve 2)	Post-hoc p (Grup 1 ve 3)	Post-hoc p (Grup 2 ve 3)
Post operatif analjezi süresi (saat)	0,909	0,004*	0,001*
Ek analjezik ihtiyacı olan hasta sayısı (%)	0,600	0,005*	0,000*
Opioid **tüketim miktarı** (Tramadol/mg)	0,395	0,242	0,010*

** İstatistiksel Olarak Anlamlı*

Tablo 4. Grupların bulantı-kusma skorları

	Grup 1 (n=30) Mean±SD*	Grup 2 (n=30) Mean±SD*	Grup 3 (n=30) Mean±SD*	**P değeri**
30. dk	0	0,033±0,18	0,066±0,25	0,360 **
1.saat	0	0,066±0,25	0,10±0,40	0.355
2.saat	0	0,066±0,25	0,0±0,0	0.132
4.saat	0	0,10±0,30	0,0±0,0	0.046**
8.saat	0	0,3±0,59	0,0±0,0	0.001**
12.saat	0	0,13±0,43	0,0±0,0	0.047**
16.saat	0	0,10±0,40	0,0±0,0	0.132
24.saat	0	0,033±0,18	0,0±0,0	0.368

** Standart Deviation: **İstatistiksel Olarak Anlamlı*

Ek aneljezik ihtiyacı olan hasta sayısı Grup 1'de %36,9(n=11), Grup 2'de %46,9(n=14), Grup 3'te %3(n:1) tespit edildi. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 2). Grupları birbiriyle karşılaştırmak için yapılan ek analizde Grup 1 ve 2 arasında istatistiksel olarak fark saptanmazken Grup 3'de hem Grup 1 hem de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az hastada ek aneljezik ihtiyacı olduğu tespit edildi (Tablo 3). Postoperatif ilk 24 saatlik dönemde hasta başına ortalama tramadol tüketim miktarları karşılaştırıldığında Grup 1'de 55±90.11mg, Grup 2'de 92.5±145.5mg, Grup 3'te 13.33±73.0 mg bulundu. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 2). Grupları birbiriyle karşılaştırmak için yapılan ek analizde Grup 1 ve 2 ile Grup 1 ve 3 arasında istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen Grup 3'te Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük miktarda opioid tüketimi saptandı (Tablo

3). Gruplar bulantı-kusma skoru açısından incelendiğinde Grup 2'de 4, 8 ve 12 saatlerdeki bulantı skorlarının anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu tespit ettik (Tablo 4).

Tablo 5. Ortalama Vizuel analog skala değerleri [Mean(min–max)]

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)	**p değeri**	Post-hoc p (Grup 1 ve 2)	Post-hoc p (Grup 1 ve 3)	Post-hoc p (Grup 2 ve 3)
30.dk	2,83	2,63	1,80	0.004*	0.807	0.005*	0.029*
1.saat	2,80	2,66	1,73	0.003*	0.914	0.005*	0.016*
2.saat	2,70	2,60	1,73	<0.001*	0.925	<0.001*	0.001*
4.saat	2,53	2,70	1,46	<0.001*	0.848	0.002*	<0.001*
8.saat	2,03	2,20	1,46	0.029*	0.872	0.078	0.023*
12.saat	1,83	2,03	1,30	0.053	0.793	0.198	0.053
16.saat	1,60	2,16	1,33	0.023*	0.154	0.655	0.023*
24.saat	1,36	1,60	1,26	0.133	0.447	0.861	0.197
Ortalama	2,21	2,32	1,50				

**istatistiksel olarak anlamlı*

Postoperatif ilk 24 saat VAS skorları incelendiğinde 30.dk, 1., 2., 4., 8. ve 16. saatlerde Grup 3'de istatistiksel olarak daha düşük bulundu. 12. ve 24. saatlerde ise tüm gruplarda benzer sonuçlar tespit edildi. 24 saatlik ortalama VAS değerleri Grup 1'de 2.21, Grup 2'de 2.32 ve Grup 3'te 1,5 olarak tespit edildi (Tablo 5).

Grupları kendi aralarında karşılaştırmak için ek bir analiz yapıldı. Grup 1 ile Grup 2'nin tüm saatlerdeki VAS skorları açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 1'e göre Grup 3'de 30.dk, 1. saat, 2.saat ve 4.saat VAS skorları istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Diğer takiplerde ise 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 2'ye göre Grup 3'teki VAS skorları 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 4. Saat, 8.saat ve 16. saatlerde istatistiksel olarak daha düşük bulundu. 12. ve 24. saatte gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 5).

Postoperatif takip saatlerinin herhangi birinde VAS skoru≤3(hafif ağrı) olup tramadol ihtiyacı olmayan hasta oranı Grup 1'de %63,3(n=19), Grup 2'de %53,3(n=16) ve Grup 3'te %97(n=29) olarak tespit edildi. VAS skoru 4-6(orta derecede ağrı) olan hasta oranı Grup 1'de %33,3(n=10), Grup 2'de %43,3(n=13) ve Grup 3'te %3(n=1) olarak tespit edildi. VAS skoru 7-10(şiddetli ağrı) olan hasta oranı Grup 1'de %3,3(n=1), Grup 2'de %3,3(n=1) ve Grup 3'te %0(n=0) olarak tespit edildi (Tablo 6).Grup 1'de ek aneljezik ihtiyacı olan 11 hastadan 5'ine 30.dakikada, 4'üne 2. saatte ve 2 'sine 4. saatte ek aneljezik uygulandı. Grup 2'de ek aneljezik ihtiyacı olan 14 hastadan 5 'ine 30.dakikada, 3 'üne 2. saatte, 1'ine 4. saatte,3'üne 8. saatte, 1 tanesine 12 saatte ve 1tanesine de 16. saatte ek aneljezik uygulandı. Grup 3'de aneljezik ihtiyacı olan 1 hastada 30. dakikada ek aneljezik uygulandı(Tablo 7).

Tablo 6. Vizuel analog skala değerleri ve kurtarıcı opioid dozları

Grup	VAS*	**Kurtarıcı tramadol miktarı**			Toplam
		0	0-100mg	>100mg	
Grup 1	≤3(hafif)	19	0	0	19(%63,3)
	4-6(orta)	10	9	1	10(%33,3)
	7-10(şiddetli)	1	1	0	1(%3,3)
	Toplam	30			30(%100)
Grup 2	≤3(hafif)	16	0	0	16(%53,3)
	4-6(orta)	13	7	6	13(%43,3)
	7-10(şiddetli)	1	0	1	1(%3,3)
	Toplam	30			30(%100)
Grup 3	≤3(hafif)	29	0	0	29(%97)
	4-6(orta)	1	1	0	1(%3)
	7-10(şiddetli)	0	0	0	0
	Toplam	30			30(%100)

** Vizuel analog skala*

Tablo 7. Hastaların ek analjezik kullanım saatleri

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	Grup 3 (n=30)
30.dakika	5	5	1
1.saat	0	0	0
2.saat	4	3	0
4.saat	2	1	0
8.saat	0	3	0
12.saat	0	1	0
16.saat	0	1	0
24.saat	0	0	0
Toplam	11	14	1

Tartışma

Çalışmamızda ultrasonografi yardımıyla yapılan bilateral TAP blok uygulaması, insizyon yerine lokal anestezik ajan infiltrasyon uygulaması ve preemptif deksketoprofen uygulamasının postoperatif ağrının kontrol edilmesindeki etkilerini araştırdık ve tap blok uygulamasının daha efektif bir yöntem olduğu bulduk.

Laparoskopik kolesistektomi her ne kadar minimal invaziv bir cerrahi yöntemi olsada literatürde kronik ağrıyla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur bu nedenle post operatif ağrının yönetimi bu hasta grubunda elzemdir.(12,13) Açık laparatomiye kıyasla laparoskopik cerrahide gözlenen ağrı daha az olsa da iyi yönetilmesi gereken hafif orta şiddette bir ağrı gözlenir.(14,15)

Laparoskopik cerrahi sonrasında gözlenen ilk 24-48 saatteki ağrıda en önemli payı insizyonel ağrı almaktadır. Laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında ağrı cerrahi travmayla başlayan ve doğru yönetilmezse hasta açısından ciddi olumsuzluklara neden olabilecek bir fenomendir. Cilt insizyonu sonrası gelişen doku hasarlanması periferal nosireceptörleri uyarır bu uyarı ağrıyı taşıyan C lifleriyle santral sinir sistemine iletilir ve NMDA reseptörlerini uyarır. Uyarı yeterli tekrar ve şiddette devam ederse NMDA reseptörleri ve iyon kanalları aktive olur. Sonucta santral hiperaljezi meydana gelir.(16) Preemptif yolla ağrının önlenmesinde NSAID kullanılmasının mekanizması tam da bu aşamada geliştirilmiştir. NSAID'ler siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla doku hasarı ve buna bağlı prostogladin sentezi azaltır sonuçta santral sinir sistemine giden afferent ağrı girişini azaltılmış olur ve preemptif aneljezi sağlanmış olur.

Postoperatif ağrıyı azaltmada doğru ilaç uygulamasının zamanı üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle karın ön duvarı bloklarıyla ilgili yapılan bir derlemede blok uygulama zamanları incelenmiş ve bir çalışma dışında tüm çalışmalarda blok uygulama zamanı anestezi indüksiyonu sonrası cerrahi kesi öncesi dönem olduğu bulunmuş .(17,18) Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tüm ilaç uygulamala zamanımızı cerrahi insizyon öncesi dönem olarak belirledik.

Ultrasonografinin anestezi pratiğindeki yerinin artmasıyla birlikte postoperatif ağrının yönetiminde rejyonel anestezi teknikleri daha sık uygulama alanı bulmuştur.

Literatürde post operatif ağrı kontrolü amaçlı yapılan tap blok uygulamasının ultrasonografi eşliğinde ya da görüntüleme yardımı olmadan (double-pop teknik) yapıldığı çalışmalar mevcuttur. Kör teknikte kullanıcı işaretleme yoluyla sınırlarını m.atissimus dorsi, m. obliquus internus abdominis ve crista iliacanın oluşturduğu petit üçgeni adı verilen bölgeyi belirler. Uygulayıcı iğnenin fasyalardan geçişi sırasında direnç kaybını hisseder ve ilaç enjeksiyonunu kör şeklide yapar. Kör teknikte başarı şansı daha düşüktür ayrıca solid organ yaralanma riski daha yüksektir.(19-21) P. M. Hopkinks çalışmasında usg ile yapılan tap blok uygulamasının altın standart olduğunu belirtmiştir.(9) S. Tolchard ve arkadaşları yaptıkları çalışmada subkostal yaklaşımla yapılan tap blok uygulamasında daha iyi post operatif aneljezi sağlandığını bulmuşlar. (22) Bizde bu nedenlerden ötürü çalışmamızda usg eşliğinde subkostal yaklaşımla tap blok yapmayı tercih ettik.

Sirivardana ve arkadaşları laparoskopik cerrahi olacak hastalarla yapıtığı çalışmada lokal infiltrasyon ve tap blok uygulaması karşılaştırılmış, tap blok uygulanan hastalarda opioid kullanımı ve post operatif ağrı skorları daha yüksek bulmuş.(23) Benzer bazı çalışmalarda da ilacın kas içine enjeksiyonu (hatalı blok uygulaması) yada yüksek volüm lokal anesteziğin kas fasyasına uygulanmasına sekonder ağrı oluşabileceği bildirilmiştir.(24,25) Çalışma sonuçlarımı bu çalışmanın aksine tap blok uygulamasının post operatif dönemde hastalarda daha düşük VAS skorlarının elde edilmesinde ve opioit kullanımının azaltılmasında efektif bir yöntem olduğu yönündedir. Literatürde çalışmamızı destekler birçok çalışma olduğu gibi tap blok uygulamasının post operatif dönemde opioid ihtiyacını azaltmadığı sonucuna ulaşmış çalışmalar da mevcuttur.(11,26-28) Ortiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokal infiltrasyon ile bilateral tap blok uygulamasının post operatif dönemde ki opioit kullanımı üzerine etkisi eşdeğer bulunmuştur.(29)

Literatürü incelediğimizde tap blok uygulaması yapılan hasta grubunda anestezi başlangıcından cerrahi bitimine kadar geçen süre daha uzun bulunan çalışmalar bulunmaktadır.(5) Çalışmamızda gruplar arası süre açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum sonoanatomiye hakim ve tap blok deneyimi iyi olan bir anestezi uzmanı tarafından blok uygulamasının yapılmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda her üç grupta da intraoperatif dönemdeki kullanılan opioid miktarı açısından fark saptanmadı. Bu durumu laparaskopik kolesistektomi süresinin kısa olması ve anestezi indüksiyonunda uygulanan fentanil dozunun(1mcq/kg) vaka sonuna kadar yeterli aneljezi sağlaması ile açıklamaktayız.

Petersen ve ark. USG eşliğinde TAP blok, LAİ infiltrasyonu ve plaseboyu değerlendiren çalışmalarında önceki çalışmaların aksine LAİ infiltrasyonu grubunda postoperatif ilk 6 saatte daha düşük VAS skorları tespit etmişlerdir.(30) Yücel ve ark. preemptif ilioinguinal-iliohipogastrik sinir bloğu ve blok+iv deksketoprofen gruplarını kontrol grubuyla değerlendirmişler ve postoperatif ilk 12 saatlik dönemde deksketoprofen kullanılan grupta daha düşük VAS skorları saptamışlardır.(31) Grup 1 ile Grup 2'nin tüm saatlerdeki VAS skorları açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Grup 1'e göre Grup 3'de 30.dk, 1. saat, 2.saat ve 4.saat VAS skorları istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Grup 2'ye göre Grup 3'teki VAS skorları 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 4. Saat, 8.saat ve 16. saatlerde istatistiksel olarak daha düşük bulundu. 12. ve 24. saatte gruplar arası istatistiksel olarak fark saptanmadı.(31,32)

Theodoraki ve ark. inguinal herni operasyonu geçiren 60 hasta ile yaptıkları çalışmalarında TAP blok grubunda %17.2 ve plasebo grubunda %30 hastada PONV geliştiğini bildirmişlerdir.(33) Talib ve ark. ise 100 hastayı kapsayan çalışmalarında PONV oranını TAP blok grubunda %21.7, LAİ infiltrasyonu grubunda %78.3 olarak saptamışlardır.34 Çalışmamızda bulantı skorları literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak lokal infiltrasyon yapılan grupta 4,8 ve 12. saatlerde anlamlı yüksek bulundu. Bunu tap blok uygulanan gruba göre daha yüksek dozda opioid kullanımıyla ilişkilendiriyoruz. (33-36)

Plasebo kontrollü çalışmalarda İVAİ uygulamasının tek ba-

şına kurtarıcı analjezik kullanımını azalttığı bildirilmiştir.(37,38) LAİ infiltrasyonu ile nsaii uygulamasını karşılaştıran çalışmalarda ise gruplar arasında benzer sonuçlar olduğu belirtilmiştir.(37) Sadece İVAİ uygulanan hastalar ile USG eşliğinde TAP blok+ İVAİ uygulanan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalarda, TAP blok uygulanan grupta postoperatif dönemde daha düşük miktarda kurtarıcı opiod tüketimi olduğu saptanmıştır.(36,39) Bu konudaki literatür değerlendirmemizde, farklı ilaçlarla uygulanan preemptif İVAİ ile TAP blok veya LAİ infiltrasyonu karşılaştırmaları olmasına rağmen, laparoskopik kolesistektomi ameliyatında post operatif ağrı kontrolü amaçlı preemptif deksketoprofen uygulaması ile karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Bu yönüyle çalışmamız bir ilk niteliğindedir ve değerlidir (36-39).

Çalışmamaızıda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Hastaların anestezi derinliğinin değerlendirilmemesi ve monitorize edilmemesi limitasyonlarımızdandır. Perioperatif ağrıyı etkileyen birçok etken varken ve cerahi endikasyona neden olan patoloji kaynaklı ağrı şiddetinin kıyaslanmasına da olanak sağlaması nedeniyle preoperatif ağrınında değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bu yönüyle çalışmamızda sadece post operatif ağrının değerlendirilmiş olması bir diğer limitasyonumuzdur. Pre operatif ağrının da değerlendirildiği çalışmaların literatüre dâhil edilmesiyle daha sağlıklı sonuçlar alınacağı kanaatindeyiz. Çalışmamızda post operatif ağrı değerlendirildi ancak kronik dönemdeki ağrı açısından hastalar sorgulanmadı buda çalışmamızın bir başka limitasyonudur. Konuyla ilgili ilerde yapılacak çalışmalarda kronik ağrının da çalışmaya dâhil edilmesinin ve karın ön duvarı bloklarının kronik ağrı oluşumu üzerine etkilerinin araştırılmasının daha anlamlı katkılar sunacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında post operatif ağrının yönetiminde usg eşliğinde bilateral tap blok uygulamasının başarılı bir yöntem olduğu yönündedir. Tap blok efektivitesini belirlemede post operatif daha şiddetli ağrıya neden olabilecek cerrahi prosedürlerle daha kapsamlı araştırmalar yapmanın gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Etik Kurul: Çalışmamız için 08.01.2019 tarihli 228 sayılı Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Boddy AP, Mehta S, Rhodes M. The Effect of Intraperitoneal Local Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Anesth Analg. 2006;103(3):682-88.
2. Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, and d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1999; 91(1):8-15.
3. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. J Pain. 2002;3(3):159-80.
4. Møiniche S, Jørgensen H, Wetterslev J, Dahl JB. Local Anesthetic Infiltration for Postoperative Pain Relief After Laparoscopy: A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Intraperitoneal, Port-Site Infiltration and Mesosalpinx Block. Anesth Analg. 2000;90(4):899-912.
5. Kadam R, Field J. Ultrasound-guided continuous transverse abdominis plane block for abdominal surgery. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011;27(3):333.
6. Rozen WM, Tran TMN, Ashton MW, Barrington MJ, Ivanusic JJ, Taylor GI. Refining the course of the thoracolumbar nerves: A new understanding of the innervation of the anterior abdominal wall. Clin Anat. 2008;21(4):325-33.
7. Okaji Junichi . Analysis of the co-dispersion structure of health-related indicators related to the health center of the main person and the homestay person (special feature of human health support methods). Urban Research, 2003;81:19-30
8. Hebbard P, Fujiwara Y, Shibata Y, Royse C. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block. Anaesth Intensive Care. 2007;35(4):616-17.
9. Hopkins PM. Ultrasound guidance as a gold standard in regional anaesthesia. Br J Anaesth. 2007;98(3):299-301.
10. Khan KK, Khan RI. Orıgınal Artıcle Analgesıc Effect Of Bılateral Subcostal Tap Block After Laparoscopıc Cholecystectomy Karima Karam Khan , Robyna Irshad Khan. 2018;30(1):12-15.
11. Dost B, Sezen GY, İskender A, and Özlü O. Laparoskopik kolesistektomi ameliyatlarında ultrasonografi eşliğinde uygulanan transversus abdominis plan bloğu ile lokal anestezik infiltrasyonu yöntemlerinin karşılaştırılması. Ağrı Dergisi. 2018; 30(2):51-57.
12. Stiff G, Rhodes M, Kelly A, Telford K, Armstrong CP, Rees BI. Long-term pain: Less common after laparoscopic than open cholecystectomy. Br J Surg. 1994;81(9):1368-70.
13. Niranjan B, Chumber S, Kriplani AK. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy. Trop Gastroenterol. 2000;21(3):144-8.
14. Ready BL. Acute Perioperative Pain. Anesthesia. 2000:2323-50.
15. Szental JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: A randomized clinical trial. Br J Anaesth. 2015;114(4):640-645.
16. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(3):331-8.
17. Charlton SGJ. Cochrane Database of Systematic Reviews Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery (Review) Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery (Review). Cochrane Database Syst Rev Art. 2010;(12):1-59.
18. Griffiths JD, Middle JV, Barron FA, Grant SJ, Popham PA, Royse CF. Transversus abdominis plane block does not provide additional benefit to multimodal analgesia in gynecological cancer surgery. Anesth Analg. 2010;111(3):797-801.
19. Rafi AN. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. Anaesthesia. 2008;56(10):1024-26.
20. McDonnell J.G, O'Donnell B.D, Farrell T, Gough N, Tuite D, Power C, and Laffey J.G. Transversus Abdominis Plane Block: A Cadaveric and Radiological Evaluation. Reg Anesth Pain Med. 2007;32(5):399-404.
21. McDermott G, Korba E, Mata U, Jaigirdar M, Narayanan N, Boylan J and Conlon N. Should we stop doing blind transversus abdominis plane blocks?. Br J Anaesth. 2012;108(3):499-502.
22. Tolchard S, Davies R, Martindale S. Efficacy of the subcostal transversus abdominis plane block in laparoscopic cholecystectomy: Comparison with conventional port-site infiltration. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2012;28(3):339-43.
23. Siriwardana RC, Kumarage SK, Gunathilake BM, Thilakarathne SB, Wijesinghe JS. Local infiltration versus laparoscopic-guided transverse abdominis plane block in laparoscopic cholecystectomy: double-blinded

randomized control trial. Surg Endosc. 2019;33(1):179-83.
24. Berteau C, Filipe-Santos O, Wang T, Roja HE, Granger C, Schwarzenbach F. Evaluation of the impact of viscosity, injection volume, and injection flow rate on subcutaneous injection tolerance. Med Devices Evid Res. 2015;8:473-84.
25. Heise T, Nosek L, Dellweg S, Zijlstra E, Præstmark K.A, Kildegaard J and Sparre T.Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: A single-centre, randomized controlled trial. Diabetes, Obes Metab. 2014;16(10):971-6.
26. Krajick KA, Sullivan MH. Postoperative Opioids After Laparoscopic Hysterectomy With Transversus Abdominis Plane Block. Obstet Gynecol. 2019;133:p42S.
27. Azawi NH, Mosholt KSS, Fode M. Unilateral ultrasound-guided transversus abdominis plane block after nephrectomy; Postoperative pain and use of opioids. Nephrourol Mon. 2016;8(2) e58800.
28. Vrsajkov V, Mančić N, Mihajlović D, Milićević ST, Uvelin A, Vrsajkov JP. Subcostal transversus abdominis plane block can improve analgesia after laparoscopic cholecystectomy. Brazilian J Anesthesiol. 2018;68(2):149-53.
29. Ortiz J, Suliburk JW, Wu K, Bailard NS, Mason C, Minard CG and Palvadi RR. Bilateral transversus abdominis plane block does not decrease postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy when compared with local anesthetic infiltration of trocar insertion sites. Reg Anesth Pain Med. 2012;37(2):188-92.
30. Petersen PL, Mathiesen O, Stjernholm P, Kristiansen VB, Torup H, Hansen EG and Dahl JB. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: A randomised clinical trial. Eur J Anaesthesiol. 2013;30(7):415-21.
31. Yücel E, Kol IO, Düger C, Kaygusuz K, Gürsoy S, Mimaroglu C. Ilioinguinal-iliohypogastric nerve block within travenous dexketoprofen improves postoperative analgesia in abdominal hysterectomies. Rev Bras Anestesiol. 2013;63(4):334-9.
32. Petersen PL, Mathiesen O, Stjernholm P, Kristiansen VB, Torup H, Hansen EG, and Dahl JB. The effect of transversus abdominis plane block or local anaesthetic infiltration in inguinal hernia repair: A randomised clinical trial. Eur J Anaesthesiol. 2013;30(7):415-21.
33. Theodoraki K, Papacharalampous P, Tsaroucha A, Vezakis A, Argyra E. The effect of transversus abdominis plane block on acute and chronic pain after inguinal hernia repair. A randomized controlled trial. Int J Surg. 2019;63(2019):63-70.
34. Talib MT, Sikander RI, Ahsan MF. Ultrasound guided transversus abdominis plane (TAP) block is better than local wound infiltration for postoperative pain management in inguinal hernia repair. Anaesth Pain & Intensive Care 2015;19(4):457-462
35. Johns N, O'Neill S, Ventham NT, Barron F, Brady RR, Daniel T. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. Color Dis. 2012;14(10):e635-42.
36. Jain S, Kalra S, Sharma B, Sahai C, Sood J. Evaluation of Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Intraperitoneal Onlay Mesh Repair. Anesth essays Res. 2019;13(1):126-31.
37. Joshi GP, Rawal N, Kehlet H. Evidence-based management of postoperative pain in adults undergoing open inguinal hernia surgery. Br J Surg. 2012;99(2):168-85.
38. Ma N, Duncan JK, Scarfe AJ, Schuhmann S, Cameron AL. Clinical safety and effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) block in post-operative analgesia: a systematic review and meta-analysis. J Anesth. 2017;31(3):432-452.
39. Beyoğlu ÇA, Özdilek A, Erbabacan E, Özmumcu EA, Ekici B, Köksal G ,et all. Evaluation of the effects of subcostal transversus abdominis plane block on acute and subacute pain development following inguinal herniography: Randomized clinical study. Ağrı Dergisi . 2018;30(3):123-29.

Araştırma Makalesi / Research Article

ST Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü Geçiren Erkek Hastalarda Serbest **Testosteron Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığının Ciddiyeti Arasındaki İlişki**

The Relationship Between Free Testosterone Level and The Severity of Coronary Artery Disease in Male Patients with Non-ST Elevated Myocardial Infarction

Diyar KÖPRÜLÜ [1], Mustafa Begenç TAŞCANOV [2]

1 Ordu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ordu, Türkiye
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Syntax (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru (SS) Koroner arter hastalığının (KAH) ciddiyetini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir. Yüksek SS ve düşük testosteron düzeyi koroner arter haslığı olan hastalarda istenmeyen kardiyak olaylar ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI) geçiren erkek hastalarda serbest testosteron ile SS arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.
Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, NSTEMI tanısıyla koroner anjiyografi yapılan 98 erkek hasta dâhil edildi. Hastalar SS değerlerine göre 2 gruba ayrıldı: Grup 1 SS < 22 olan hastalar, grup 2 ise SS ⩾ 22 olan hastalar olarak tanımlandı. Her iki grup, bazal karakteristik özellikler ve serum serbest testosteron düzeyleri karşılaştırıldı.
Bulgular: Grup 1 hastalar ile karşılaştırıldıklarında, grup 2'deki hastalarda total testosteron (32 ± 23'e karşın 23 ± 17; P = 0.032) ve serbest testosteron (10 [4 -16]) 'e karşın 8 [4-12], P = 0.011) düzeyi anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Korelasyon analizinde SS ile total testosteron (r = -0.480, p = 0.001) ve serbest testosteron (r = -0.733, p = 0.001) düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde serbest testosteron (odds oranı: 0.906; %95 güven aralığı: 0.838-0.980; P = 0.014) yüksek SS'nu etkileyen bağımsız bir belirleyici olarak tespit edildi.
Sonuç: NSTEMI geçiren erkek hastalarda düşük serbest testosteron düzeyi bağımsız olarak yüksek SS ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Syntax skoru, ST elevasyonsuz miyokart infaktüsü, Serbest testosteron

Abstract

Background: Syntax (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) score (SS) is an angiographic scoring system for determining the severity of coronary artery disease (CAD). High SS and low testosterone levels have found to be associated with poor cardiac events in patients with CAD. In this study, we aimed to investigate the relationship between free testosterone level and SS in male patients with Non ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI).
Materials and Methods: The study included 98 male patients with NSTEMI undergoing coronary angiography. Patients were divided into two groups according to the SS values: group 1 defined as patients with SS <22, while group 2 was defined as patients with SS ⩾22. Two groups were compared in terms of baseline characteristics and serum free testosterone level.
Results: When compared with group 1, patients in group 2 had significantly lower levels of total testosterone (32 ± 23 vs. 23 ± 17; P = 0.032) and free testosterone (10 [4 -16]) vs. 8 [4-12] P = 0.011). In correlation analysis, SS was negatively correlated with total testosterone (r = -0.480, p = 0.001) and free testosterone level (r = -0.733, p = 0.001). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that free testosterone was an independent predictor of high SS (odds ratio: 0.906; 95% confidence interval: 0.838-0.980, P = 0.014).
Conclusions: Low free testosterone level is independently associated with high SS in male patients with NSTEMI.

Key words: Syntax score, Non ST-Elevation myocardial infarction, Free testestorone,

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Diyar KÖPRÜLÜ

Ordu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Ordu/Türkiye
Tlf: 0452 2343232
e- mail: drkoprulu12@icloud.com

Geliş tarihi / Received: 08.01.2020

Kabul tarihi / Accepted: 09.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.671941

Giriş

Dünya genelinde, en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalıklardan önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Erkekler bilinen risk faktörlerinin önceden önlenmesine rağmen, kadınlara kıyasla 2 kat daha fazla KAH geliştirme olasılığına sahiptir (1). Kadınlardaki daha düşük KAH olasılığı, büyük ölçüde endojen östrojenlerin kardiyoprotektif rolüne bağlanmıştır. Aynı şekilde, testosteronun erkeklerde kardiyovasküler sistem için koruyucu bir rol oynadığı da gösterilmiştir (2-3).

Testosteronun ateroskleroza aracılık eden kardiyovasküler risk faktörleri olan kolesterol, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon üzerinde yararlı etkileri vardır. Hayvan deneyi çalışmalarında, testosteronun ateroprotektif olduğu ve eksikliğinde prematür aterogenezisin uyarıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, düşük testosteron düzeyinin istenmeyen kardiyak olaylar ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (4-6). Serbest hormon hipotezine göre, serbest testosteron dokulara erişimi olan total testosteronun biyolojik olarak aktif fraksiyonudur (7).

Syntax (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) skoru (SS) KAH'ın ciddiyetini ve yaygınlığını değerlendirmek için kullanılan anjiyografik bir skorlama sistemi olarak kullanılmaktadır (8). Yüksek SS'nun istenmeyen kardiyak olaylar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Literatürde ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ile başvuran erkek hastalarda, serbest testosteron düzeyi ile SS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır.

Bu çalışmadaki amacımız, NSTEMI ile başvuran erkek hastalarda KAH'ın ciddiyeti ve yaygınlığının göstergesi olan SS ile serbest testosteron düzeyi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metod

Çalışma popülasyonu

Bu çalışmaya NSTEMI tanısıyla koroner anjiografi yapılan 98 erkek hasta dâhil edildi. Daha önce bilinen KAH, ciddi kalp kapağı hastalığı, kalp yetmezliği, malignite, akut enfeksiyon, antiandrojen tedavi alan, ciddi karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tip 2 diyabetes mellitus, açlık kan şekeri seviyesi ≥ 126 mg / dL ve/veya hastanın daha önce diyabet tanısı alınması ve tedavi edilmesi olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ya da antihipertansif tedavi kullanıyor olmak ve/veya bilinen hipertansiyona sahip olmak hipertansiyon olarak tanımlandı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul tarafından onaylandı (Etik kurul tarih: 09/09/2019; karar no: 19/10/12) ve Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına uygun olarak uygulandı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Biyokimyasal analiz

En az sekiz saatlik bir açlık sonrası sabah venöz kan örnekleri alındı ve standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak analiz edildi. Ek olarak, serum serbest testosteron düzeyinin çalışılması amacıyla da biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Örnekler, 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve serum analiz gününe kadara -80 ° C'de saklandı. Daha sonra, tüm katılımcıların serbest testosteron seviyeleri aynı anda ve aynı serum örnekleriyle çalışıldı. Serum serbest testosteron enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) ile ölçüldü.

Koroner anjiyografi

Hastalara radiyal veya femoral yolla Judkins tekniği ile koroner anjiyografi yapıldı. Tüm anjiyografik görüntüler iki bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir. KAH'nın anatomik yaygınlığı ve ciddiyeti http://www.syntaxscore.com adresinden indirilen versiyon kullanılarak hesaplanıldı. Hastalar SS'na göre hastalar iki gruba bölündü: grup 1 (SS <22 olanlar, hafif KAH) ve grup 2 (SS ≥22 olanlar, ciddi KAH).

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel hesaplamalar için Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı 20 (IBM SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± SD veya median (interquartile range) olarak ifade edildi ve dağılıma göre Student t veya Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak ifade edildi ve Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. SS'nun diğer sürekli değişkenlerle korelasyonunu belirlemek için Sperman korelasyon analizi yapıldı. Ayrıca, SS'nun bağımsız prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p <0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma popülâsyonunun klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Yaş, diyabet, hipertansiyon, vücut kitle indeksi ve sigara açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (hepsi için P > 0.05). Ancak grup 1'deki hastalar ile karşılaştırıldıklarında, grup 2'deki hastalarda total kolesterol (177 [144 -177] 'e karşın 198 [169-227], P = 0.038), düşük dansiteli kolesterol (106 [74-130] 'e karşın 124 [98.5-156.5], P = 0.025) ve C-reaktif protein (11.9 [6.3-33.7] 'e karşın 27. 5 [10.4-67.3], P = 0.048) anlamlı olarak daha yüksek idi. Buna karşın, grup 2 hastalarda total testosteron (32 ± 23'e karşın 23 ± 17; P = 0.032) ve serbest testosteron (10 [4 -16]) 'e karşın 8 [4-12], P = 0.011) düzeyi ise grup 2 hastalarda anlamlı olarak daha düşük olarak saptandı. Yapılan korelasyon analizinde SS ile total testosteron (r = -0.480, p = 0.001) ve serbest testosteron (r = -0.733, p = 0.001) arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu görüldü (Şekil 1). Ek olarak, SS ile total kolesterol (r = 0.239, p= 0.018) ve düşük dansiteli lipoprotein (r =0.286, p= 0.004) arasında

da pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu (Tablo 2).

Tablo. 1. Çalışmaya alınan hastaların temel karakteristik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1 (n=57)	Grup 2 (n=41)	P
Yaş	58 ± 11	56 ± 10	0.962
Vücut kitle indexi (kg/m2)	25 ± 5	24 ± 3	0.910
Hipertansiyon (%)	21 (37)	22 (54)	0.100
Hiperlipidemi (%)	21 (37)	15 (37)	0.979
Sigara (%)	21 (46)	16 (39)	0.518
Diyabetes mellitus (%)	13 (23)	11(27)	0.650
EF (%)	56 (45-60)	48 (40-61)	0.127
Lökosit ($10^3/\mu L$)	10.2 ± 3.4	11.3 ± 5.1	0.407
Eritrosit sedimantasyon hızı (mm/h)	18(10-25)	21(14-35)	0.172
Total kolesterol (mg/dl)	177 (144-177)	198 (169-227)	0.038
Düşük dansiteli Kolesterol (mg/dl)	106 (74-130)	124 (98-157)	0.025
Yüksek dansiteli Kolesterol (mg/dl)	29 ± 10	30 ± 9	0.818
Trigliserid (mg/dl)	156 (106-193)	140 (106 -183)	0.430
C-reaktif protein (mg/dL)	12 (6 -34)	28 (10 - 67)	0.048
Serbest testosteron (pg/ml)	10 (4 -16)	8 (4 -12)	0.011
Total testosteron (nm/l)	32 ± 23	23 ± 17	0.032
Syntax skoru	16(10-21)	27(13-39)	0.001

Grup 1 (Syntax skoru <22 olanlar, hafif koroner arter hastalığı); Grup 2 (Syntax skoru ≥22 olanlar, ciddi koroner arter hastalığı); EF; ejeksiyon fraksiyon.

Tablo 2. Syntax skoru ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler	r	p
Total testosteron	-0.480	0.001
Serbest testosteron	-0.733	0.001
Total kolesterol	0.239	0.018
Düşük dansiteli lipoprotein	0.286	0.004

Tablo 3. Syntax skorunun bağımsız öngördürücülüğünü gösteren çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR (% 95 güven aralığı)	p
Yaş	0.980 (0.936-1.025)	0.374
VKİ	0.998 (0.884-1.109)	0.865
DM	1.628 (0.517-5.123)	0.547
HT	0.511 (0.205-1.273)	0.149
Sigara	1.830 (0.628-5.338)	0.275
TK	1.002 (0.982-1.022)	0.869
LDL	0.990 (0.979-1.002)	0.100
CRP	1.005 (0.997-1.013)	0.239
Total testosteron	0.929 (0.700-1.232)	0.608
Serbest testosteron	0.906 (0.838-0.980)	0.014

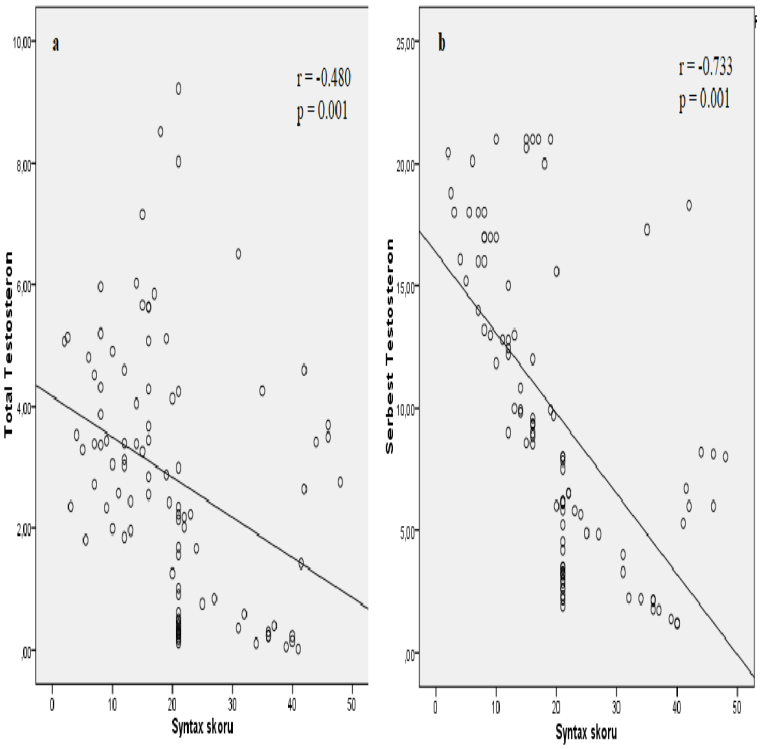
VKI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, TK: Total kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, CRP: C-reaktif protein,

Ciddi KAH'ın (yüksek SS'nin) bağımsız öngördürücülerini tespit etmek amacıyla çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Yapılan bu analiz sonucunda, serbest testosteron (odds oranı: 0.906; % 95 güven aralığı: 0.838-0.980, P = 0.014) ciddi KAH varlığının bağımsız bir öngördürücüsü olarak tespit edildi (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada ateroskleroza aracılık eden bir hormon olan serbest testesteron ile ciddi KAH varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmamızın ana bulgusu, NSTEMI ile başvuran erkek hastalarda serbest testosteron düzeyinin ciddi KAH ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunun tespit edilmiş olmasıdır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular, düşük serbest testosteron düzeyi ile ateroskleroziz ciddiyeti arasında olası bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Koroner anjiyografi, KAH ciddiyetini belirlemede altın standart tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (10). Bu nedenle anjiyografik görüntülemeye dayalı bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. SS, KAH'nın ciddiyeti ve yaygınlığını belirlemede anjiyografik olarak kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde; lezyon sayısı, lezyonun yerleşimi ve fonksiyonel önemi gibi özellikler kullanılmaktadır (8,9). Yapılan çalışmalarda, yüksek SS ile kötü kardiyak olaylar arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (11). Bu nedenle, bu skorlama sistemi KAH hastalarında yaygın olarak kullanılan bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir.



Şekil 1. Syntax skoru ile a) total testosteron ve b) serbest testosteron arasında korelasyon analizi

Ateroskleroz; endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve subintimal lipit birikimi ile karakterize arterlerin karmaşık bir hastalığıdır. Altta yatan mekanizmalar tartışmalı olmasına rağmen, birçok kardiyometabolik risk faktörü ateroskleroz gelişimini kolaylaştırır. Hastalık ilerledikçe aterosklerotik bir plak oluşumu, plak erozyonu veya rüptüründen sonra trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu ile sonuçlanan akut koroner sendrom gelişmesine sebep olmaktadır (12). Testosteron normal sağlıklı vasküler fonksiyon için gereklidir. Yapılan çalışmalar, testosteronun kardiyo-

vasküler sistem üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu gösterilmiştir.

Testosteronun koruyucu etkisini ilişkilendiren olası mekanizmalar aşağıdaki gibi açıklanmıştır. İlk olarak testosteron interlökin 6, interlökin 1 beta ve tümör nekroz faktör alfa gibi pro-enflamatuar sitokinlerin insan endotel hücrelerinde üretimini inhibe eder (13). İkincisi testosteron yüksek dansiteli lipoprotenin temel bileşeni olan apolipoprotein A1'in hepatik üretimini artırarak yüksek dansiteli lipoproten seviyesini yükseltir (14). Üçüncüsü damar düz kas hücrelerinde potasyum kanal açılmasını ve / veya kalsiyumu kanalının inaktivasyonu ve endotel hücrelerinden nitrik oksid salınımının artılması ile vazodilatatör etki göstermektedir (15). Dördüncüsü dolaşımdaki testosteron seviyesinin, doğrudan aterosklerozda yer alan hemostaz sisteminin ana bileşenlerinden biri olan trombosit agregasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (16). Son olarak düşük testosteron seviyeleri abdominal obezite ile ilişkilidir, bu da aromataz aktivitesinin artmasına neden olur ve bu nedenle daha fazla testosteron östradiole dönüştürülür. Aromataz aktivitesinin artması testosteron seviyelerini daha da azaltır, visseral yağ dokusu birikimini arttırır ve insülin direncinin gelişimine sebep olabilir (17). Yukarıdaki kanıtlar düşük testosteron düzeyinin ateroskleroz patogenezi ile ilişkili olduğunu göstermektedir

Ek olarak, düşük testosteron düzeyine sahip hastaların endotel fonksiyonlarında bozulma meydana geldiği gösterilmiştir (18). Bozulmuş endotel hipotezi aterogenez için temel risk faktörü olduğundan dolayı, düşük testosteron düzeyinin ateroskleroz sürecinde etkili olduğu söylenebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, testosteron replasman tedavisinin iskemi semptomlarını iyileştirdiği ve düşük testosteron düzeyinin istenmeyen kardiyak olaylar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bununla beraber, yine bir çok çalışma inflamasyon belirteçleri ile KAH arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (12,19,20). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak daha ciddi KAH bulunan (SS ≥ 22) NSTEMI'li erkek hastalarda, inflamatuvar belirteçlerden olan CRP düzeyinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Ek olarak, SS yüksek olan hastalarda serbest testosteron düzeyinin de anlamlı olarak daha düşük olduğunu saptadık. Dahası, SS ile serbest testosteron düzeyi arasında negatif yönde ve güçlü bir korelasyon olduğunu tespit ettik. Ayrıca, SS'nu etkiyebilecek geleneksel risk faktörlerini dâhil ettiğimiz çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, serbest testosteronun yüksek SS'nu öngördüren tek bağımsız belirleyicisi olduğunu bulduk. Bu bulgular, NSTEMI hastalarında düşük serbest testosteronun KAH ciddiyetini öngördürmede klinik öneme sahip olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla başvuru anında düşük serbest testosteron düzeyine sahip olan NSTEMI'li erkek hastalarda KAH yaygınlığının ve ciddiyetinin daha fazla olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, kesitsel bir çalışma olması ve hasta sayısının az olmasıdır. Bulgularımızın doğrulanması için ileriye yönelik daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. İkinci olarak, çalışmamıza sadece erkek hastalar dâhil edilmiştir ve normal koroner arterleri olan bir kontrol grubu da mevcut değildi. Son olarak, çalışmamızda Syntax 2 skorunun da kullanılması çalışmaya ek katkı sağlayabilirdi. Serbest testosteron ve SS arasındaki ilişkiyi daha iyi aydınlatabilmek için, geniş çaplı ve uzun takiplerin yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü geçiren erkek hastalarda düşük serbest testosteron düzeyi bağımsız olarak yüksek SS ile ilişkilidir.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Etik kurul tarih: 09/09/2019; karar no: 19/10/12).

Kaynaklar

1. Sharma K, Gulati M. Coronary artery disease in women: a 2013 update. Glob Heart. 2013;8(2): 105-12.
2. Moolman JA. Unravelling the cardioprotective mechanism of action of estrogens. Cardiovasc Res. 2006;69(4): 777-80.
3. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. Biol Sex Differ. 2017;8(1): 33.
4. Qing XR, Shang XJ, Huang YF. Testosterone deficiency: an independent risk factor of cardiovascular disease. Zhonghua Nan Ke Xue. 2013;19(8): 742-7.
5. Jones TH. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? Trends in Endocrinology and Metabolism 2010;21(8): 496–503.
6. Bianchi, Vittorio Emanuele. The anti-inflammatory effects of testosterone. Journal of the Endocrine Society. 2018;3(1): 91-107.
7. Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. Endocr Rev 1989;10(3): 232–74.
8. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention. 2005; 1(2): 219-27
9. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017; 96(28): 7410
10. Nakamura M. Angiography is the gold standard and objective evidence of myocardial ischemia is mandatory if lesion severity is questionable. - Indication of PCI for angiographically significant coronary artery stenosis without objective evidence of myocardial ischemia (Pro)-. Circ J. 2011;75(1): 204-10.
11. Safarian H, Alidoosti M, Shafiee A, Salarifar M, Poorhosseini H, Nematipour E. The SYNTAX score can predict major adverse cardiac events following percutaneous coronary intervention. Heart views. 2014;15(4): 99-105.
12. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp Clin Cardiol. 2002; 7(1): 40-53.
13. Hatakeyama H, Nishizawa M, Nakagawa A, Nakano S, Kigoshi T, Uchida K. Testosterone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. FEBS Lett. 2002;530(1-3):129-32.
14. Kim C, Kong S, Krauss RM, Stanczyk FZ, Reddy ST, Needham BL,

et al. Endogenous Sex Steroid Hormones, Lipid Subfractions, and Ectopic Adiposity in Asian Indians. Metab Syndr Relat Disord. 2015;13(10): 445-52.
15. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. J Endocrinol. 2013;217(3): 47-71.
16. Karolczak K, Konieczna L, Kostka T, Witas PJ, Soltysik B, Baczek T, et al. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women. Aging (Albany NY). 2018;10(5): 902-29.
17. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. Med Hypotheses. 2001;56(6): 702-8.
18. Aminuddin A, Salamt N, Ahmad Fuad AF, Chin KY, Ugusman A, Soelaiman IN, et al. Vascular Dysfunction among Malaysian Men with Increased BMI: An Indication of Synergistic Effect of Free Testosterone and Inflammation. Medicina (Kaunas). 2019; 55(9). pii: E575.
19. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Erkus ME, Gonel A, et al. Association between the No-Reflow Phenomenon and Soluble CD40 Ligand Level in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Medicina (Kaunas). 2019; 55(7). pii: E376.
20. Taşcanov MB, Güngören F. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Plazma von Willebrand Faktör Düzeyi ile Koroner Arter Hastalığı Ciddiyeti Arasındaki İlişkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 16(3): 421-5.

Research Article / Araştırma Makalesi

Can Lumbar Pedicle Thickness Be a Morphological Parameter in Predicting Lumbar Spinal Canal Stenosis?

Lomber Pedikül Kalınlığı, Lomber Spinal Kanal Darlığını Öngörmede Morfolojik bir Parametre Olabilir mi?

Ayşe Serap AKGÜN [1]

1 Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Radiology

Abstract

Background: Lumbar spinal canal stenosis (LSCS) is an important cause of morbidity in the elderly population. Many morphological abnormalities such as facet joint hypertrophy, ligamentum flavum hypertrophy, disc herniation combined with osteophytes associated with LSCS were investigated. Degenerative changes in all the elements of the vertebral bone such as lumbar pedicle thickness (LPT) has not evaluated clearly. The aim of this study to investigate whether LPT can be a morphological parameter to predict LSCS using magnetic resonance imaging (MRI).
Materials and Methods: 150 patients diagnosed clinical LSCS and 150 control subjects who did not have LCSC-related symptoms referred to radiology unit to undergo lomber MRI enrolled the study. LPT was measured at the most stenotic level of the L5 vertebra using axial T2-weighted images.
Results: The mean LPT value was 14.70±1.94 mm in the LSCS group and 14.23±2.00 mm in the control group and was higher in patient group than the controls but did not reach statistical significance (p=0.082).
Conclusion: LPT cannot be an effective factor to predict patients with LSCS.

Key words: Lumbar spinal canal stenosis, Lumbar pedicle, Lumbar pedicle thickness, MRI.

Öz.

Amaç: Lomber spinal kanal stenozu (LSKS) yaşlı popülasyonda önemli bir morbidite nedenidir. LSKS ile ilişkili faset eklem hipertrofisi, ligamentum flavum hipertrofisi, disk herniasyonuyla birlikte osteofitler gibi birçok morfolojik anormallik araştırılmıştır. Lomber pedikül kalınlığı (LPK) gibi vertebral kemiğin tüm elemanlarındaki dejeneratif değişikler net olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı LPK'nın LSKS ön görüsünde morfolojik bir parametre olup olamayacağını manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile araştırmaktır.
Materyal ve Metod: Lomber MRG için radyoloji ünitesine yönlendirilen klinik LSKS tanısı alan 150 hasta ve LSKS ile ilgili semptomları olmayan 150 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. LPK aksiyal T2 ağırlıklı görüntülerde en dar seviye olan L5 vertebra düzeyinde ölçüldü.
Bulgular: LSKS li grupta ortalama LPK değerleri 14.70±1.94 mm ve kontrol grubunda 14.23±2.00 mm idi ve hasta grupta kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel öneme ulaşmadı (p=0.082).
Sonuç: LPK, LSCS' li hastaları öngörmede etkili bir faktör olamaz.

Anahtar kelimeler: Lomber spinal kanal stenozu, Lumbar pedikül, Lumbar pedikül kalınlığı, MRG

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Ayşe Serap AKGÜN

Istanbul Medipol University,
Faculty of Medicine,
Department of Radiology
34214 Istanbul, Turkey

Tel: 4447044
Fax No:0212-5212377

e mail: drayserap80@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.01.2020

Kabul tarihi / Accepted: 25.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.680299

Introduction

Lumbar spinal canal stenosis (LSCS) is an important cause of morbidity in the elderly population and the incidence has increased with increasing life expectancy (1). Its etiology is classified as congenital (developmental) or acquired (degenerative). Degenerative form is multifactorial and prevalence increases with age (2). Degeneration starts in the intervertebral disc, disc height decreases and the ability of absorb stress in the anterior column of the spine decreases. Thus, there is an abnormal power transfer to the posterior elements, resulting in increased stress throughout the facets, facet joint hypertrophy, osteophyte formation, ligamentum flavum (LF) hypertrophy (3). Clinic occurs when the neural canal and/or nerve roots are caused by compression. Patients typically come with leg or low back pain, weakness and neurogenic intermittent claudication (4). Many studies tried to show these structural abnormalities that causes narrowing of dural sac and the spinal canal. But degenerative changes in vertebral bone elements such as lumbar pedicle (LP) have not been so investigated in LSCS yet. However for effective and healthy lumbar stabilization LP morphology has been investigated in many studies and it has been proved that LP mostly shows anatomic variabilities (5-11). Base on these datas, we aimed to investigate the relationship of LP thickness (LPT) with LSCS using MRI.

Materials and Methods

This is a retrospective study and approval form of the local Institutional Review Board was obtained before the study (date of approval: 30.10.2018, approval no: 10840098-604.01.01-E.47623). This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Between January 2016 and August 2019 patients older than 60 years of age and diagnosed with clinical LSCS (having clinical signs such as leg or low back pain and/or neurogenic intermittent claudication) and referred to radiology unit to undergo lumbar MRI selected for the study. Pertinent demographic and clinical history was obtained from the medical files. Radiological LSCS was accepted if the anteroposterior diameter of the spinal canal was less than 10 mm in at least one intervertebral disc. Inclusion criteria were defined as follows: MRI findings within 6 months of the diagnosis available for review and the most stenotic level was located at L4-L5. The exclusion criteria were as follows: patients who had suspicion of infection, history of lumbar spinal surgery, presence of a compression fracture, acute trauma, malignancy history and spinal deformities such as spondylolisthesis and scoliosis. 150 of 1578 individuals who met the criterias for inclusion were evaluated after the diagnosis of LSCS. 150 age- and sex- matched control subjects who did not have LCSC-related symptoms and radiographic evidence of LSS were enrolled the study. All MRI examinations were performed using 1.5Tesla scanner (Magnetom; Siemens, Erlangen, Germany). For all MRI data, we acquired axial T2- weighted images with 3 mm slice thickness, 0.4 mm intersection gap, 4010ms /112ms repetition time/echo time, 20-cm field of view, 166x256 matrix.

We used the picture archiving and communication system (PACS, General Electric, Chicago, IL, USA) to measure LPT using the axial T2-weighted MRI at the L5 vertebra for each patient data. At the midshaft of L5 pedicle we drew a line from across the tranvers diameter of the pedicle for maximum thickness (Figure 1). All MR images were assessed by the same radiologist experienced in spine MRI for ten years. Two measurements were made for each patient and the average value of these measurements was used for statistical purposes. For intraobserver reliability, all of the measurements were repeated by the same radiologist one month later.

Statistical analysis

The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The data for the continuous variables was presented as the mean ± the standard deviation. Pearson chi-square test was used to compare groups for categorical variables and continuous variables were compared using unpaired t-tests. Mann Whitney U test were usedfor non-normal distributed continous data. In all of the comparisons, p-values of less than 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

There were 31 male (20.6 %) and 119 female (79.3 %) patients with the mean age of 68.70±7.17 years (range, 60 to 92 years) in the patient group. 39 male (26 %) and 111 female (74 %) patients with the mean age of 68.28±6.07 years (range, 60 to 87 years) in the control group. There were no statistically significant differences in mean ages or genders between the patient and control groups (p>0.05). In LSCS group, the average LPTs were 14,70±1,94 mm and 14,23±2,00 mm in the control group and was higher in the patient group than the controls but did not reach statistical significance (p=0.082) (Table 1).Subjects were divided into 3 groups according to age as 60-69, 70-79 and≥80 age in each group. The average LPTs in the LSCS group were 14,36±1,70 mm in subjects aged 60 to 69 years, 14,36±1,70 mm in those aged 70 to 79 years, and 14,46±1,79 mm in those aged 80 ≥ years. In the LSCS group, no statistically relationship was found between LPT and age and gender-related changes (Table 2). The average LPTs in the control group were 13,99±2,09 mm in subjects aged 60 to 69 years, 14,65±1,77 mm in those aged 70 to 79 years, and 14,43±2,06 mm in those aged 80 ≥ years. In the control group, no statistically relationship was found between LPT and age and gender-related changes (Table 3).

Table 1. Comparison of the analysises of lumbar spinal canal stenosis and control groups.

Parameter	LSCS group (n=150)	Control group (n=150)	p
Gender (male/female)	31/119	39/111	0,275[1]
Age, y	68,70±7,17	68,28±6,07	0,972[2]
LPT, mm	14,70±1,94	14,23±2,00	0,082[2]

[1] Chi-square test [2]MannWhitney U Test
LSCS : Lumbar spinal canal stenosis LPT : Lumbar pedicle thickness

Table 2. Comparison of with mean lumbar pedicle thickness of gender by age in lumbar spinal canal stenosis group.

Age	Male (31)	Female (119)	Total (150)	p
60-69	14,16±2,10 mm (16)	14,41±1,62 mm (75)	14,36±1,70 mm (91)	0,541
70-79	16,39±2,37 mm (12)	15,09±2,13 mm (34)	14,36±1,70 mm (46)	0,074
≥80	15,13±1,03 mm (3)	14,26±1,96 mm (10)	14,46±1,79 mm (13)	0,236

Table 3. Comparison of with mean lumbar pedicle thickness of gender by age in control group.

Age	Male (39)	Female (111)	Total (150)	p
60-69	14,64±2,47 mm (21)	13,80±1,94 mm (72)	13,99±2,09 mm (93)	0,129
70-79	15,15±1,97 mm (15)	14,44±1,66 mm (35)	14,65±1,77 mm (50)	0,185
≥80	14,60±1,23 mm (3)	14,30±2,73 mm (4)	14,43±2,06 mm (7)	0,724

Figure 1.Description of LPT measurement on axial T2-weighted MR images at the L5 vertebra: LPT was the widest dimension of the pedicle at the midshaft of the pedicle.

Discussion

The main reason of LSCS is entrapment of the cauda equina roots by degenerative hypertrophy of the osseous and soft tissue elements surronding the spinal canal by the aging. (12,13) Therefore, it is necessary to investigate the contribution of all spine components (14). Spinal canal is bounded laterally by the pedicles. We speculated that thickening of the pedicles can reduce the transversal diameter of the spinal canal and by the way can compress the nerve foots and contribute the clinical symptoms.

It has been shown that stenosis of the spinal canal is mainly due to changes in the LF, facet joint hypertrophy or a combination of both. Several studies showed the role of LF thickness in patients with LSCS than asymptomatic (15-17). Altınkaya et al. showed that LF hypertrophy is associated with the contraction of the ligament secondary to disc height loss rather than thickening (15). Similarly degenerative and hypertrophic changes of facet joints leads to LSCS (18-20). While focusing on the reasons of the narrow spinal canal, few studies has been conducted on LP so mean lateral elements of the vertebra. Knowledge of pedicle anatomy is important for healthy spinal stabilization and manage pedicle screw fixation. Therefore various researchers have studied pedicle morphology in studies with different methodologies and especially with cadavers. Yu et al, Kim et al. and Mitra et al. examined the pedicle anatomy by cadaveric, Marchesi et al. by plain graphy, Gulec et al, Makino et al, Acharya et al. with CT data (5-11). They demonstrated that significant differences value of LP between variability including ethnicity, age, gender, height and weight and vertebral levels. Makino et al. demonstrated that the shape of the coronal section of lumbar pedicles is oval at the lower lumbar spine especially at the L5 vertebra in patients with degenerative lumbar disorders (10). This feature can contribute to the hypertrophy of LP with degeneration. Firstly, Sang et al. based on this hypothesis evaluated the contribution of LPT in LSCS on MRI (20). They measured LPT on axial T2–weighted MRI at the L5 vertebra in 136 patients aged over 50 years diagnosed with LSCS. They measured greater LPT values in LSCS group compared to the control group and found a statistically significant relationship betweeen LPT and LSCS. In this study contrary to Sang et al. we did not find statistically significant differences in LPT values between the LSCS and the control group. This result can be explained by the fact that the anatomical structure of LP is not constant and show individual and structural differences.

This study has some limitations. First, physical characteristics of the patient population such as height, weight and body mass index were in a wide range. Secondly we measured LPT only in the axial planes at the most stenotic level of the L5 body and we did not measure multiplanar and with all the levels to compare. Additionally we did not include pedicle height, interpedicular distance or pedicle angles and possible effects were not evaluated.

In conclusion, LPT can not be an effective factor to predict LSCS because of the variable morphology. Future researches are required to evaluate the LP three-dimensionally with larger population with all lomber levels and to clarify the effect of LP with other morphological components in LSCS.

Acknowledgements

Ethics Committee Approval: *Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul Medipol University, date 30/10/2018, No:10840098-604.01.01-E.47623.*

Declaration of Conflicting Interests: *The authors declare that they have no conflict of interest.*

Financial Disclosure: *No financial support was received.*

References

1. Deyo RA, Gray DT, Kreuter W, Mirza S, Martin BI: United States trends in lumbar fusion surgery for degenerative conditions. Spine 2005; 30(12):1441–5.
2. Baptista JS, Fontes RBV, Liberti EA: Aging and degeneration of the intervertebral disc. Coluna/Columna 2015; 14(2): 144-8.
3. Schroeder GD, Kurd MF, Vaccaro A: Lumbar spinal stenosis: How is it classified. J Am Acad Orthop Surgery 2016; 24(12): 843-52.
4. Manchikanti L, Kaye AD, Manchikanti K, Boswell M, Pampati V, Hirsch J. Efficacy of epidural injections in the treatment of lumbar central spinal stenosis: A systematic review. Anesth Pain Med 2015; 5: e23139.
5. Yu CC, Yuh RT, Bajwa NS, Toy JO, Ahn UM, Ahn NU. Pedicle morphometry of lumbar vertebrae: male, taller, and heavier specimens have bigger pedicles. Spine 2015; 40(21):1639–46.
6. Kim NH, Lee HM, Chung IH, Kim HJ, Kim SJ. Morphometric study of the pedicles of thoracic and lumbar vertebrae in Koreans. Spine 1994; 19:1390–4.
7. Mitra SR, Datir SP, Jadhav SO. Morphometric study of the lumbar pedicle in the Indian population as related to pedicular screw fixation. Spine 2002; 27:453–9.
8. Marchesi D, Schneider E, Glauser P, Aebi M. Morphometric analysis of the thoracolumbar and lumbar pedicles, anatomo-radiologic study. Surg Radiol Anat. 1988;10(4):317–22.
9. Güleç A, Kaçıra BK, Kütahya H, Ozbiner H, Ozturk M, Solbar ÇŞ, et al. Morphometric analysis of the lumbar vertebrae in the Turkish population using three-dimensional computed tomography: correlation with gender, age, and height. Folia Morphol (Warsz). 2017; 76(3):433–9.
10. Makino T, Kaito T, Fujiwara H, Yonenobu K. Analysis of lumbar pedicle morphology in degenerative spines using multiplanar reconstruction computed tomography: what can be the reliable index for optimal pedicle screw diameter? Eur Spine J. 2012; 21(8):1516–21.
11. Acharya S, Dorje T, Srisvastava A. Lower dorsal and lumbar pedicle morphometry in Indian popülation. A study of four hundred fifty vertebrae. Spine 2010; 35(10):378-84.
12. Benoist M. Natural history of the aging spine. Eur Spine J 2003; 12(2):86-9.
13. Sırvancı M, Bhatia M, Ganiyusufoglu KA, Duran C, Tezer M, Ozturk C, et al. Degenerative lumbar spinal stenosis: correlation with Oswestry Disability Index and MR imaging. Eur Spine 2008; 17: 679-85.
14. Alvarez JA, Hardy RH Jr. Lumbar Spine Stenosis: A Common Cause of Back and Leg Pain. Am Fam Physician. 1998; 57(8):1825-34.
15. Altinkaya N, Yildirim T, Demir S, Alkan O, Sarica FB. Factors associated with the thickness of the ligamentum flavum: is ligamentum flavum thickening due to hypertrophy or buckling? Spine (Phila Pa 1976) 2011; 36(16):E1093-97.
16. Duran S, Cavusoglu M, Gunaydın E, Sakman B. Ligamentum flavum hypertrophy in elderly patients with low back pain: A mri study. Turkish Journal of Geriatrics 2016; 19(2):107-112.
17. Kolte VS, Khambatta S, Ambiye MV. Thickness of the ligamentum flavum :correlation with age and its asymmetry- an magnetic resonance imaging study. Asian Spina J 2015; 9(2):245-53.
18. Little JW, Grieve TJ, Cramer GD, Rich JA, Laptook EE, Stiefel J.P.D. et all: Grading osteoarthritic changes of the zygapophyseal joints from radiographs: a reliability study. J Manipulative Physiol Ther 2015; 38:344–51.
19. Ohba T, Ebata S, Fujita K, Sato H, Devin CJ, Haro H. Characterization of symptomatic lumbar foraminal stenosis by conventional imaging. Eur Spine J 2015; 24(10):2269–75.
20. An SJ, Seo MS, Choi SI, Lim TH, Shin SJ, Kang KN, et all: Facet joint hypertrophy is a misnomer: A retrospective study. Medicine 2018; 97:e11090.

Araştırma Makalesi / Research Article

Sırt veya Bel Ağrısı Olan ve Olmayan Tıbbi Sekreterlerin Omurga Sagittal Eğrilikleri, Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesi Düzeylerinin Karşılaştırılması

Comparison of Spinal Sagittal Curvatures, Functional Status and Quality of Life of Medical Secretaries with or without Upper or Low Back Pain

Özge BARUT [1], Fatmanur Aybala KOÇAK [2], Emine Eda KURT [3], Senem ŞAŞ [4], Figen TUNCAY [2], Hatice Rana ERDEM [5]

1 Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Rektörlüğü, Kırşehir
2 Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kırşehir
3 Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Alanya/Antalya
4 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri
5 Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

Öz.

Amaç: Tıbbi sekreterlerde sırt ve/veya bel ağrısı sık görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, sırt veya bel ağrısı olan sekreterler ile olmayan sekreterlerin omurga eğriliği, omurga hareketliliği, disabilite ve yaşam kalitesi düzeylerini karşılaştırmaktır.
Materyal ve Metod: Çalışmaya aynı hastanede çalışan 111 tıbbi sekreter dahil edildi. Tıbbi sekreterler sırt ağrısı olan ve olmayan olarak iki gruba; bel ağrısı olan ve olmayan olarak diğer iki gruba ayrıldılar. Omurganın sagittal düzlemdeki şekli ve hareketliliği "Spinal Mouse™" isimli non-invaziv bir alet kullanılarak ölçüldü. Ölçümler ayakta dururken ve oturma pozisyonunda ayrı ayrı tekrarlandı. Ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ile; fonksiyonel durum Oswestry Disabilite Ölçeği (ODÖ) ile; yaşam kalitesi ise Notthigham Sağlık Profili (NSP) kullanılarak değerlendirildi.
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen tıbbi sekreterlerin (75 kadın/36 erkek) yaş ortalaması 30.73±5.74 yıl idi. Sırt ağrısı olan 51 sekreterin VAS ortalaması 5.47±2.67; bel ağrısı olan 63 sekreterin VAS ortalaması 5.52±2.66 idi. Sırt ağrısı olan sekreterlerin oturur pozisyonda ve ayakta iken ölçülen torakal kifoz açısı, sırt ağrısı olmayan sekreterlere göre daha yüksekti ($p<0.032$, $p<0.001$). Her iki grup arasında oturur pozisyonda ve ayakta iken ölçülen torakal vertebra hareketliliği açısından anlamlı fark yoktu. İki grup arasında NSP-total, NSP-enerji, NSP-ağrı, NSP-duygusal reaksiyonlar ve NSP-fiziksel hareketlilik alt grupları arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Bel ağrısı olan sekreterlerin ayakta duruşta ölçülen lomber lordoz açısı, bel ağrısı olmayanlara göre daha düşüktü ($p<0.001$). Her iki grup arasında oturur pozisyonda iken ölçülen lomber lordoz açısı ile oturur pozisyonda ve ayakta iken ölçülen lomber vertebra hareketliliği açısından anlamlı fark yoktu. İki grup arasında ODÖ, NSP-total, NSP-enerji, NSP-ağrı ve NSP-fiziksel hareketlilik alt grupları arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$, $p=0.025$, $p=0.042$, $p=0.039$, $p=0.019$).
Sonuç: Spinal Mouse™ kullanılarak yapılan ölçümlerde omurga hareketliliğinde fark olmamasına rağmen; sırt ağrısı olan sekretelerde torakal omurgada kifoz artışı, bel ağrısı olanlarda da lomber omurgada lordoz azalması olduğu görülmüştür. Sırt ve bel ağrısının varlığı fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bilgisayar Çalışanı, Postür Bozukluğu, Ağrı, Spinal Mouse™, Hayat Kalitesi

Abstract

Background: Upper and/or low back pain are common in medical secretaries. The aim of this study is to compare the curvature and mobility of the spine; disability and quality of life (QoL) of medical secretaries with or without upper or low back pain.
Materials and Methods: One hundred eleven medical secretaries working in the same hospital were included in the study. Medical secretaries were divided into two groups such as "with and without back pain"; and two other groups "with and without low back pain". The curvature and mobility of the spine in the sagittal plane was measured using a non-invasive instrument called "Spinal Mouse™". The measurements were repeated while standing and in a sitting position. The Visual Analogue Scale (VAS) was used to assess pain; the Oswestry Disability Scale (ODS) was used to assess functionality; and the Nottingham Health Profile (NHP) was used to assess QoL.
Results: The mean age of the medical secretaries (75 female/36 male) included in the study was 30.73±5.74 years. Mean VAS score of 51 secretaries with back pain was 5.47±2.67; mean VAS score of 63 secretaries with low back pain was 5.52±2.66. The thoracic kyphosis angles of the secretaries with back pain measured while sitting and standing were higher than that of the secretaries without back pain ($p<0.032$, $p<0.001$). There was no difference between the two groups in terms of thoracic vertebra mobility measured while sitting and standing. There was a difference between the two groups between NHP-total, NHP-energy, NHP-pain, NHP-emotional reactions and NHP-physical mobility subgroups ($p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). The lumbar lordosis angle of the secretaries with low back pain measured in standing position was lower than those without low back pain ($p<0.001$). There was no difference between the lumbar lordosis angle measured in the sitting position between the two groups in terms of lumbar vertebra mobility measured in the sitting position and while standing. There was a difference between ODS, the subgroups of NHP-total, NHP-energy, NHP-pain and NHP-physical mobility between the two groups ($p<0.001$, $p=0.025$, $p=0.042$, $p=0.039$, $p=0.019$).
Conclusions: Although there was no difference in spinal mobility measured by using Spinal Mouse™; it was observed that in the secretaries with back pain, there was an increase in the kyphosis of thoracic spine and there was a decrease in the lordosis of lumbar spine in those with low back pain. The presence of upper and low back pain negatively affects functionality and QoL.

Key words: Computer Worker, Posture Disorder, Pain, Spinal Mouse™, Quality of Life

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Fatmanur Aybala KOÇAK

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Bağbaşı Mah. Şehit Sahir Kurutluoğlu Cad. No: 100
40100 Kırşehir

e-mail: faybalarem@gmail.com
Tel: +905052470739

Geliş tarihi / Received: 08.02.2020

Kabul tarihi / Accepted: 30.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.686758

Bu çalışma 11-12 Kasım 2016 tarihlerinde İzmir'de düzenlenen "5. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi"nde sözlü bildiri olarak sunulmuş ve özet şekliyle bildiri kitabında yer almıştır.

Giriş

Mesleki kas iskelet hastalıkları (MKİH), çalışma ortamında fiziksel ve psikososyal risklere maruz kalmaya bağlı olarak gelişen kas, sinir, eklem, tendon, kıkırdak, spinal diskler ve diğer yumuşak dokuların hasarı veya hastalığı olarak tanımlanmaktadır (1). Çalışma hayatındaki etkilenmeye bağlı olarak gelişen kas-iskelet sistemi hastalığı konusu ilk kez 17. yüzyılda Bernardino Ramazzini tarafından gündeme alınmıştır. Ramazzini; sekreterlerde görülen sırt ve bel ağrılarının; uygun olmayan çalışma koşulları ve vücut postürü yüzünden olabileceğini düşünmüştür (2). MKİH, endüstrileşmiş olan ülkelerde meslek hastalıklarının %50'sini teşkil etmektedir (3).

Bilgisayar kullananlarda MKİH'nın iş postürü, günlük/haftalık bilgisayar kullanım süresi, bilgisayar faresi tıklatma sıklığı, çalışma arasında dinlenme arası vermemek ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,5). İş yeri ile ilgili bu faktörlere ek olarak, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, antropometrik ölçüler, mevcut hastalıklar, fiziksel uygunluk, psikososyal durum, alkol/sigara kullanımı, egzersiz alışkanlıkları gibi yaşam tarzı ile ilişkili faktörler, çalışma tekniği ve yetenek düzeyi de risk faktörleri arasında sayılmaktadır (6).

Hareket etmek üzere programlanmış olan insanoğlunun uzun çalışma saatleri boyunca statik ve sabit pozisyonlarda kalması birtakım problemlere yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Statik postürler sırasında kasların gerilmesi ve gevşeyememesi, o bölgede kan dolaşımının azalmasına ve metabolik atıkların birikmesine neden olmaktadır. Sürekli kontrakte olan kasta yorgunluk oluşmakta ve ağrıya yol açmaktadır (7). Statik pozisyonun sürdürülmesi, uzun vadede hamstring, pektoral gibi kasların kısalmasına, abdominal kasların zayıflamasına, üst trapez ve servikal ekstansör kaslarda da gerginlik artışına sebep olarak omurga biyomekaniğinde önemli değişikliklerle sonuçlanmaktadır (8,9).

Ergonomik olmayan koşullarda uzun çalışma saatleri boyunca inaktif kalan tıbbi sekreterlerde spinal dizilimin ve mobilitenin değerlendirilmesi, ergonomik düzenlemeler ve uygun tedavi seçeneklerinin sunulması için büyük önem arz etmektedir. Bu spinal değerlendirmeler için; radyografi, inklinometre, gonyometre, cilt distraksiyonu gibi birçok yöntem mevcuttur. Ancak son yıllarda yapılan yayınlarda, pek çok farklı popülasyonda kullanımının güvenilir ve geçerli olduğu ortaya konan Spinal Mouse™ (SM) ön plana çıkmaktadır. Eksternal non-invazif bir yöntem olan SM, birey erekt veya oturur pozisyondayken frontal ve sagittal planda değerlendirme yapmaya olanak sağlarken; bireyin radyasyona maruz kalmaması, düşük maliyetli olması ve ölçüm sonucunun hemen yorumlanabilmesi gibi avantajları da beraberinde getirmektedir (10). Bildiğimiz kadarıyla, literatürde tıbbi sekreterlerde omurga eğriliği ve mobilitesinin SM kullanılarak değerlendirildiği bir çalışma yoktur. O nedenle bu çalışmada, bel ve sırt ağrısı açısından riskli mesleklerden biri olarak bilinen tıbbi sekreterlerde bel ve sırt ağrısı varlığını değerlendirmek; ayrıca ağrısı olan ve olmayan sekreterlerin omurga eğriliği, omurga mobilitesi, yaşam kalitesi ve disabilite düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya alınmak üzere Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan 132 tıbbi sekreter değerlendirildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri; hastanede tıbbi sekreter olarak çalışıyor olmak ve çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi. Çalışmanın dışlama kriterleri ise; sırt ve bel ağrısı yapabilecek daha önce tanı konmuş dejeneratif, romatolojik ya da travmatik bir hastalığa sahip olmak (diskopati, ankilozan spondilit, spondilolistezis, vertebra kırığı vs.); daha önce omurga cerrahisi geçirmiş olmak; skolyoz gibi omurga dizilim bozukluğu olmak; hamile olmak; postürü etkileyecek nörolojik bir hastalığı olmak olarak belirlendi. Çalışmaya 111 tıbbi sekreter dahil edildi.

Katılımcılara bilgilendirme yapılarak bilgilerinin kullanılabileceğine dair sözlü ve yazılı onamları alındı. Çalışma öncesinde Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:21/07/2016 Sayı:2016-04/32). Çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yapıldı. Çalışmaya katılan tıbbi sekreterlerin demografik bilgileri ve mesleki geçmişleri kaydedildi. Sırt ve bel ağrıları olup olmadığı ayrı ayrı sorgulandı. Subjektif ağrı şiddetini değerlendirmede, güvenilir ve değerli bir yöntem olduğu ispatlanan Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı (11). Katılımcıların 10 cm.'lik düz bir çizgi üzerinde ağrı şiddetlerine karşılık gelen noktayı işaret etmeleri istenerek bir cetvel yardımıyla ağrı şiddetini gösteren nokta belirlendi. Sıfır hiç ağrı yok, 10 ise dayanılmaz şiddette en yüksek ağrı olarak kabul edildi.

Tıbbi sekreterlerin fonksiyonel durumu; ağrı şiddeti, kişisel bakım, ağır kaldırma, yürüme, oturma, ayakta durma, uyuma, sosyal yaşam, seyahat ve ağrının değişim dereceleri hakkında fikir sağlayan Oswestry Disabilite Ölçeği (ODÖ) ile değerlendirildi. Her bir soru için 0-5 aralığında puanlanan altı seçenek bulunan ölçekte bireyin skoru, aldığı puanın alabileceği toplam puana oranı 100'le çarpılarak bulunmaktadır. Toplam skor 0 ile 50 arasındadır. Puanın yükselmesi bel ağrısı kaynaklı fonksiyonel yetersizliğin göstergesidir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği de gösterilmiştir (12,13).

Tıbbi sekreterlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, Nottingham Sağlık Profili (NSP) ile değerlendirildi. NSP, kişilerin sağlık statülerine ilişkin sorular ve içinde bulunulan sağlık düzeyinin günlük yaşam üzerindeki etkilerine ilişkin sorular içeren iki bölümden oluşmaktadır. Kişilerin kendilerinin cevaplayabileceği kısa ve basit bir ankettir. NSP, altı alt bölümden oluşmaktadır ve her bölüm ayrı ayrı puanlanabilmektedir. Bu bölümler; enerji düzeyi, ağrı, fiziksel hareketlilik, uyku,

duygusal reaksiyonlar ve sosyal izolasyondur. Anket toplam 38 sorudan oluşur. Sorular evet veya hayır şeklinde cevaplandırılır. Verilen cevapların belirli bir puanlama cetveli vardır ve bu puanlar toplanarak şiddet değerlendirilir. Her bir alt kategorinin toplam puanı 100'dür. 0 en iyi sağlık durumunu, 100 en kötü sağlık durumunu gösterir. Alt kategorilerin skorları ayrı ayrı hesaplanabilir. NSP'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (14,15).

Tıbbi sekreterlerin omurgalarının sagittal postürü ve hareketliliği SM kullanılarak ölçüldü. SM, omurgadaki segmental ve total eğrilikleri, omurganın şeklini ve hareketlerini, frontal ve sagittal düzlemde ölçebilen bilgisayar destekli non-invaziv bir alettir (10). Bu alet tekerlekli bir yapıya sahip yaklaşık 10X15 cm boyutlarında küçük bir el ünitesidir ve bir yazılım programı ile desteklenmektedir. Sahip olduğu tekerleklerin vücut üzerindeki hareketini kablosuz bağlantı ile bilgisayar programında görsel çizime dönüştüren bir teknolojiye sahiptir. Servikal-7 ile sakral-3 vertebra arasındaki spinöz çıkıntılar üzerinden hareketi sırasında eş zamanlı olarak bilgisayar programında omurga eğriliği yazılım tarafından çizilmekte ve bu seviyeler arasında her bir vertabranın duruşu ve hareketliliği değerlendirilebilmektedir. Böylelikle SM; radyoaktif ışın (röntgen ışınları vs.) kullanmadan omurga eğriliğini ölçebilen bir alettir. SM değerlendirmesi esnasında tıbbi sekreterlerin servikal-7 ile sakral-3 vertebra arasındaki tüm vertebraların spinöz çıkıntıları palpe edilerek işaretlendi. Bu işaretlemeler SM cihazı ile takip edilerek, ayakta ve oturma pozisyonunda omurganın nötral ölçümü alındı, ardından tıbbi sekreterlerden tam fleksiyon ve tam ekstansiyon yapması istenerek ölçümler tekrarlandı. Tüm ölçümler 3 kere yapılarak ortalama değerler elde edildi. Torasik omurga ve lomber omurganın hareketliliği; fleksiyon hareketliliği için ortalama dik değerlerin ortalama fleksiyon değerlerinden çıkarılması, ekstansiyon hareketliliği için ortalama ekstansiyon değerlerinin ortalama dik değerlerden çıkarılmasıyla hesaplandı. Fleksiyon ve ekstansiyon değerlerinin toplanması ile de "Torakal Vertebra Hareketliliği" ve "Lomber Vertebra Hareketliliği" değerleri elde edildi. SM cihazının kaydettiği bilgilerin kaybolmasını engellemek, hatalı ölçüm yapmamak için optimal hızda ölçüm gerçekleştirildi. SM ölçüm hızının yavaş (5,4 cm/sn), orta (6,7cm/sn) ve hızlı (8,7 cm/sn) olmak üzere 3 farklı değeri vardır. Özellikle 10 cm/sn'nin üzerinde yapılan ölçümlerde veri kaybı yaşanabileceği, hızın 25 cm/sn üzerine çıktığında ise SM' nin hata verdiği belirtildiğinden bu çalışmada orta hızda ölçüm yapıldı (16).

Çalışmaya katılan tıbbi sekreterler sırt ağrısı olan/olmayan ve bel ağrısı olan/olmayan şeklinde farklı ikişer gruba ayrıldı. Gruplar arasında SM ile yapılan ölçümler, ODÖ ve NSP değerleri açısından fark olup olmadığı incelendi.

İstatistiksel analizlerde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma veya % olarak gösterildi. Nominal verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerde grupların karşılaştırmasında Student T testi kullanılırken, normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalamaları 30.73±5.74 (20-44) yıl olan 75 kadın (%67.6) ve 36 erkek (%67.6) tıbbi sekreter dâhil edildi. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterildi.

Tablo 1. Tıbbi Sekreterlerin Demografik ve Klinik Özellikleri

Yaş (yıl) (ortalama±SD) (minimum-maksimum)	30.73±5.74 (20-44)
Cinsiyet	
Kadın (n, %)	75 (%67.6)
Erkek (n, %)	36 (%32.4)
Beden Kitle İndeksi (kg/m^2) (ortalama ±SD) (minimum-maksimum)	24.14±3.69 (18.19-34.21)
Öğrenim Düzeyi	
Ortaokul (n, %)	3 (%2.7)
Lise (n, %)	72 (%64.9)
Üniversite (n, %)	36 (%32.4)
Medeni hal	
Bekar (n, %)	45 (%40.5)
Evli (n, %)	66 (%59.5)
Sekreterlik süresi (yıl) (ortalama ±SD) (minimum-maksimum)	6.28±3.18 (1-12)

SD: Standart deviasyon

Sırt ağrısı olan 51 (%45.9) sekreterin VAS ortalaması 5.47±2.67 iken, bel ağrısı olan 63 (%56.8) sekreterin VAS ortalaması 5.52±2.66 olarak bulundu.

Sırt ağrısı açısından değerlendirilen sekreterlerin demografik ve klinik özellikleri Tablo-2'de gösterildi. Sekreterler sırt ağrısı olan ve sırt ağrısı olmayan olarak iki gruba ayrıldıklarında, iki grup arasında yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ) açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Sırt ağrısı olan sekreterlerin ayakta duruşta ve oturur pozisyonda iken ölçülen torakal kifoz açısı, sırt ağrısı olmayan sekreterlere göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.001$, $p<0.032$). Her iki grup arasında ayakta duruşta ve oturur pozisyonda iken ölçülen torakal vertebra hareketliliği açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). İki grup arasında NSP-total, NSP-enerji, NSP-ağrı, NSP-duygusal reaksiyonlar ve NSP-fiziksel hareketlilik alt grupları arasında anlamlı fark vardı ($p<0.001$, $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$).

Bel ağrısı açısından değerlendirilen sekreterlerin demografik ve klinik özellikleri Tablo-3'te gösterildi. Sekreterler bel ağrısı olan ve bel ağrısı olmayan olarak iki gruba ayrıldıklarında, iki grup arasında yaş, cinsiyet ve BKİ açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). Bel ağrısı olan sekreterlerin ayakta duruşta ölçülen lomber lordoz açısı, bel ağrısı olmayan sekreterlere göre anlamlı derecede daha

düşüktü (p<0.001). Her iki grup arasında oturur pozisyonda iken ölçülen lomber lordoz açısı ile ayakta duruşta ve oturur pozisyonda iken ölçülen lomber vertebra hareketliliği açısından anlamlı fark yoktu (p>0.05). İki grup arasında ODÖ, NSP-total, NSP-enerji, NSP-ağrı ve NSP-fiziksel hareketlilik alt grupları arasında anlamlı fark vardı (p<0.001, p=0.025, p=0.042, p=0.039, p=0.019).

Tablo 2. Sırt Ağrısı Olan ve Olmayan Tıbbi Sekreterlerin Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Sırt Ağrısı Olmayan (n=60)	**Sırt Ağrısı** Olan (n=51)	p
Yaş (yıl)		32 (24-41.50)	31 (24-41)	0.589[a]
Cinsiyet	Kadın	39	36	0.498[b]
	Erkek	21	15	
BKİ (kg/m²)		26.14 (17.12-29.16)	26.04 (17.16-28.17)	0.910[a]
Ayakta Duruşta Torakal Vertebra Eğriliği (Torakal Kifoz Açısı)*		44.90±7.14	57.12±8.18	**<**0.001[c]
Ayakta Duruşta Torakal Vertebra Hareketliliği (Torakal Fleksiyon-Ekstansiyon)*		14.05±13.67	8.88±12.78	0.246[c]
Oturur Pozisyonda Torakal Vertebra Eğriliği (Torakal Kifoz Açısı)*		43.60±9.76	51.41±11.58	**<**0.032[c]
Oturur Pozisyonda Torakal Vertebra Hareketliliği (Torakal Fleksiyon-Ekstansiyon)*		25.05±14.05	19.70±14.61	0.266[c]
ODÖ		8.50 (1.50-12.50)	9 (3.50-38.50)	0.133[a]
NSP-Total		15.24 (8.33-35.71)	41.22 (13.83-63.76)	**<**0.001[a]
NSP-Enerji		25.13 (1.45-35.52)	69.55 (24.58-97.44)	0.001[a]
NSP-Ağrı		9.93 (5.67-38.40)	50.34 (19.12-70.13)	**<**0.001[a]
NSP-Duygusal Reaksiyonlar		16.14 (8.24-40.83)	58.32 (23.61-89.37)	0.001[a]
NSP-Uyku		11.53 (1.50-31.18)	12.14 (2.12-56.41)	0.133[a]
NSP-Sosyal İzolasyon		12.94 (1.74-36.15)	13.35 (1.12-29.18)	0.980[a]
NSP-Fiziksel Hareketlilik		10.98 (1.04-34.55)	17.76 (2.32-48.16)	0.001[a]

BKİ: Beden Kitle İndeksi ODÖ: Oswestry Disabilite Ölçeği, NSP: Notthingham Sağlık Profili

p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiş ve kalın punto ile belirtilmiştir.

**Spinal Mouse™ ile değerlendirilmiştir.*

a: Mann Whitney U testi [ortanca (25-75 IQR)], b: Ki-kare testi, c: Student t testi (ortalama ± standart deviasyon)

Tartışma

Önceki yıllarda MKİH sadece endüstri çalışanlarının sorunu olarak görülürken, hizmet sektöründeki gelişmeler ve bilgisayarların günlük yaşamda yaygın şekilde kullanılmaya başlanması ile son yıllarda ofis çalışanlarının da bu hastalıklar açısından risk altında olduğu kabul görmüştür. Ayakta durma ve uzanma pozisyonu ile karşılaştırıldığında oturma sırasında disklere binen yük daha fazladır (17). Uzun süre hareketsiz kalmak diskin beslenmesini bozar (18). Bu bilgiler ışığında yapılan çalışmalar, uzun süre oturma veya belirli bir pozisyonda kalmayı gerektiren mesleklerde omurga ağrısı riskinin arttığını desteklemektedir (19). Çalışma hayatında sağlığın korunması ve geliştirilmesi programları çerçevesinde bireylerin fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Yapılan bu çalışmada, düzenli aralıklarla değerlendirilip uygun yaklaşımın belirlenmesi gereken yüksek riskli gruplardan biri olan tıbbi sekreterlerde, omurga ağrısı varlığı ile; sagittal düzlemdeki omurga eğriliği ve mobilitesi; yaşam kalitesi ve disabilitenin ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Tablo 3. Bel Ağrısı Olan ve Olmayan Tıbbi Sekreterlerin Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Bel Ağrısı Olmayan (n=48)	**Bel Ağrısı** Olan (n=63)	p
Yaş (yıl)		31.50 (22.50-46.50)	30.00 (23.50-48)	0.181[a]
Cinsiyet	Kadın	36	39	0.315[b]
	Erkek	12	24	
BKİ (kg/m²)		23.05 (17.01-26.12)	21.92 (17.92-22.91)	0.561[a]
Ayakta Duruşta Lomber Vertebra Eğriliği (Lomber Lordoz Açısı)*		-38.63±6.71	-22.09±7.68	**<**0.001[c]
Ayakta Duruşta Lomber Vertebra Hareketliliği (Lomber Fleksiyon-Ekstansiyon)*		65.19±9.28	56.48±16.89	0.072[c]
Oturur Pozisyonda Lomber Vertebra Eğriliği (Lomber Lordoz Açısı)*		-5.19±19.06	0.24±16.57	0.361[c]
Oturur Pozisyonda Lomber Vertebra Hareketliliği (Lomber Fleksiyon-Ekstansiyon)*		38.75±18.73	43.19±22.82	0.531[c]
ODÖ		2.5 (1-5.5)	22 (11.50-34.50)	**<**0.001[a]
NSP-Total		21.20 (6.12-32.15)	26.60 (3.30-56.15)	0.025[a]
NSP-Enerji		39.12 (2.45-74.78)	42.96 (5.23-87.60)	0.042[a]
NSP-Ağrı		15.14 (1.12-48.45)	27.88 (13.86-59.79)	0.039[a]
NSP-Duygusal Reaksiyonlar		29.31 (1.12-46.12)	30.12 (8.78-50.12)	0.083[a]
NSP-Uyku		18.66 (9.38-38.18)	18.02 (7.66-45.72)	0.590[a]
NSP-Sosyal İzolasyon		11.65 (1.15-27.12)	12.02 (12.06-42.35)	0.514[a]
NSP-Fiziksel Hareketlilik		12.75 (1.23-29.34)	22.60 (13.15-38.12)	0.019[a]

BKİ: Beden Kitle İndeksi ODÖ: Oswestry Disabilite Ölçeği, NSP: Notthingham Sağlık Profili

p <0,05 istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiş ve kalın punto ile belirtilmiştir.

**Spinal Mouse™ ile değerlendirilmiştir.*

a: Mann Whitney U testi [ortanca (25-75 IQR)], b: Ki-kare testi, c: Student t testi (ortalama ± standart deviasyon)

Torakal omurga ağrısının yıllık prevalansı, çalışan nüfusta % 3 ila 55 arasında değişmektedir (19,20). İnaktivite, ergonomik olmayan çalışma koşulları ve emosyonel stres sonucunda doğal eğriliklerde meydana gelen sapmalar; hatalı sırt postürünün, mobilitede yetersizliğin nedeni ya da

sonucu olabilmektedir (21,22). Nötral torako-lumbo-pelvik dizilimin daha az sırt ağrısıyla ilişkili olduğu ve torakal omurganın doğal eğriliğinin 20° ile 50° arasında değiştiği bilinmektedir (23). Bu çalışmanın bulguları; literatürle uyumlu şekilde sırt ağrısı yaşayan bireylerin torakal vertebra eğriliklerinin arttığı ve sırt ağrısı yaşamayan bireylere göre daha yüksek olduğu şeklindedir.

Vertikal postürün sağlanması, başın stabilitesi ve omurganın kinestetik farkındalığında rol oynayan torakal kifozun; omurganın azalan lumbopelvik postürü ve spinal ekstansör kas zayıflığının yanı sıra ekstansiyon mobilitesinden de etkilendiği bildirilmektedir (24–26). Bu çalışmada, sırt ağrısı ve torakal kifoz arasında ilişki bulunmasına karşın, sırt ağrısı olan ve olmayan bireyler arasında vertebra hareketliliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonucun; literatürdeki diğer çalışmalara kıyasla; çalışmaya alınan bireylerin yaş aralığının daha genç ve tıbbi sekreter olarak çalışma sürelerinin nispeten henüz kısa olması ile ilişkisi olabilir.

Ofis çalışanlarında bel ağrısının yıllık prevalansının % 34 civarında olduğu ve uzun süre otururken zayıf duruşlara maruz kalan meslek gruplarının bel ağrısı yaşama riskinin arttığı bilinmektedir (27). Omurganın fonksiyonel kinetik zincirinin merkezi olarak tanımlanan lomber bölge; gövde kaslarının aktivasyonu, omurga bozukluklarının önlenmesi ve tedavisinde önemlidir (28). Spinal dizilimin önemli bir bileşeni olan lomber lordoz açısının, normal değerleri 20°-40° arasında değişmektedir (10,29). Bu çalışmada bel ağrısı yaşayan bireylerin lordotik açılarının normal sınırlarda kalmakla birlikte bir miktar azaldığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgu, statik oturuşta uzun süreli kas aktivasyonunun lokalize kas gerginliğine, kas yorgunluğuna ve diğer yumuşak doku hasarına yol açabileceği, motor koordinasyonda bozulmaya sebep olarak bağlar ve intervertebral diskler üzerinde artan mekanik stresle sonuçlanabileceği bilgisine işaret etmektedir (30).

Ağır kaldırma, öne eğilme, devamlı sabit pozisyonda kalmak gibi fiziksel streslere maruz kalan sağlık çalışanları ile yapılan çalışmalar, ağrı yaşama sıklığı bakımından sekreterlerin üst sıralarda olduğunu göstermektedir (31). Sağlık çalışanlarında ağrının; cinsiyet, yaş, yüksek vücut kitle indeksi gibi kişisel faktörlerden etkilendiği literatürde pek çok çalışmayla ortaya konmuştur (32).

Bilgisayar kullanımına bağlı olarak MKİH riski kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmuş; bu durum kadınların sosyolojik, biyolojik, fiziksel faktörler nedeniyle ağrıyı daha fazla algılamaları ile ilişkilendirilmiştir (33). Bel ağrısının prevalansını ve risk faktörlerini araştıran bazı çalışmalar ağrının erkeklerde daha sık görüldüğünü ortaya koyarken, bu çalışmada elde edilen bulgular, tıbbi sekreterlerde cinsiyetin omurga ağrısıyla ilişkili olmadığı yönündedir (34).

Kas iskelet sisteminde ağrıya ait risk faktörlerini araştıran bir çalışmada, yaştaki bir birimlik artışın genel ağrıyı %3,2 kat artırdığı gösterilmiştir (35). Literatürde, yaşın mesleki kas iskelet ağrıları üzerindeki etkisini araştıran çok çalışma yer almamakla beraber, mevcut çalışmaların çoğu yaşın ilerlemesiyle beraber MKİH'ye bağlı ağrının arttığını destekler niteliktedir (32). Bazı çalışmalarda ise, yaşın omurga üzerinde istatistiksel anlamda risk oluşturmadığı belirtilmektedir (36). Bu çalışmada değerlendirilen tıbbi sekreterlerin yaş ortalaması 30.73±5.74 olduğundan; yaşın etkisi değerlendirilememiştir.

Ağrı, sagittal düzlem dizilim bozuklukları ve disabilitenin ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalarda olduğu gibi; bu çalışmada da bel ağrısı olan bireylerin ODÖ puanlarının, bel ağrısı olmayan bireylere göre anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır (23). Ağrı ve sagittal düzlemdeki dizilim bozukluğu, sosyal etkileşimi ve yaşam kalitesini de olumsuz etkilemekte, sagittal omurganın uyumu ile yaşam kalitesi arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (23). Bu çalışmada, bel ve sırt ağrılı gruplarda NSP'nin enerji, ağrı, fiziksel hareketlilik alt bölümlerinden alınan puanlar ve toplam puan, ağrısız gruplardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kronik sırt ağrısı ve depresyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalara paralel olarak sırt ağrısı olan bireylerde NSP duygusal reaksiyonlar alt bölüm puanının, ağrısız grupla kıyaslandığında anlamlı ölçüde yüksek olduğu ortaya konmuştur (37). Literatürde bel ağrısı ile depresyon arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. (38). Bu çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmese de; bel ağrısı olan grupta NSP duygusal reaksiyonlar alt bölüm puanı, ağrısız gruba göre yüksek olarak hesaplanmıştır. Ağrı nedeniyle fonksiyonelliği kısıtlanan bel ağrılı hastalarda meydana gelen disabilitenin; depresif duygu durumunu tetiklediği, üzüntü ve karamsarlığın yerleşmesine neden olduğu bildirilmiştir (39).

Bel ağrılı bireylerin uyku kalitesini değerlendirmek için üç gece monitörize edilerek uyutulan olgular ile yapılan bir çalışmada, kronik bel ağrılı olgularda sağlıklı bireylere kıyasla uyku kalitesinin daha düşük olduğu ve uykusuzluk belirtilerinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (40). Bu çalışmada NSP-uyku bölümünde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak uyku kalitesini ayrıntılı olarak değerlendiren farklı bir ölçek kullanılmamış olması bu çalışmanın bir kısıtlılığıdır.

Bu çalışmanın ikinci kısıtlılığı ise; sekreterlerin sırt ağrısı olan ve olmayan; bel ağrısı olan ve olmayan şeklinde farklı gruplara ayrılarak değerlendirilmiş olmalarıdır. Hem sırt ağrısı hem de bel ağrısı olan sekreterlere ait klinik değerlendirmeler detaylandırılmamıştır. Ayrıca boyun ağrısı bu çalışmada göz önünde bulundurulmamıştır. Bu durumun ana sebebi; SM cihazının servikal vertebra eğriliği ve mobilitesini değerlendirmeye elverişli olmamasıdır. Ancak omurganın bir bütün olduğu düşünüldüğünde servikal patolojiler de sırta yansıyan ağrı yapabileceği gibi; torakal ve lomber patolojiler de omurganın diğer bölgelerinde ağrı ve disabiliteye sebep olabilir.

Bu çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, tıbbi sekreterlerin iş dışında omurga duruşu ve ağrısını etkileyebilecek başka faktörlerin değerlendirilmemiş olmasıdır. Bunların başında cep telefonu kullanım süresi gelmektedir. Ayrıca düzenli egzersiz yapıp yapmama durumları da kaydedilmemiştir. Ofis ortamının ergonomik açıdan uygunluğu, tıbbi sekreter olarak çalışılan bölümdeki hasta yoğunluğu, tıbbi sekreter olarak çalışma süresinin gruplar arası karşılaştırması, işin psikososyal yükü gibi birtakım ek faktörlerin sorgulanmaması ve tüm bu sayılan faktörlerin omurga eğrilikleriyle ilişkisine bakılmaması çalışmanın diğer kısıtlılıkları olarak gösterilebilir. İleride yapılacak çalışmalarda, omurga dizilimi̇nde tüm düzlemlerde meydana gelen sapmalar ve ağrı ilişkisi bireyin çalışma postürü de göz önüne alınarak incelenmelidir.

Bu çalışmanın sonucu olarak; tıbbi sekreterlerde MKİH'ndan sırt ve bel ağrısı sık görülmektedir denilebilir. SM kullanılarak yapılan değerlendirmenin sonuçlarına göre omurga hareketliliğinde azalma olmamasına rağmen; sırt ağrısı olan sekretelerde torakal omurgada kifoz artışı, bel ağrısı olanlarda da lomber omurgada lordoz azalması olduğu görülmüştür. Sırt ve bel ağrısının varlığı fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

***Açıklamalar**:*

Bu çalışma herhangi bir bilimsel dergide yayınlanmamıştır ve yayınlanmak üzere değerlendirilme aşamasında da değildir. Bu çalışmada herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır. Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedirler. Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

Etik Onam: Çalışma için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih:21/07/2016 Sayı:2016-04/32).

Kaynaklar

1. Akbal A, Eroğlu P, Hınç Y, Engin T. Occupational Exposures and Musculoskeletal System Findings. Mesleki Maruz ve Kas İsklet Sist Bulguları. 2012;15:73–6.
2.Felton JS. History of Occupational Medicine: The Heritage of Bernardino Ramazzini. Occup. Med. 1997;47(3):167-179.
3. Melhorn J, Gardner P. How We Prevent Prevention of Musculoskeletal Disorders in the Workplace. Clin Orthop Relat Res. 2004;419:285–96.
4. Marcus M, Gerr F, Monteilh C, Ortiz DJ, Gentry E, Cohen S, et al. A prospective study of computer users: II. Postural risk factors for musculoskeletal symptoms and disorders. Am J Ind Med. 2002;41(4):236–49.
5. Fagarasanu M, Kumar S. Musculoskeletal symptoms in support staff in a large telecommunication company. Work. 2006;27(2):137–42.
6. Waldemar K, Marras WS. The occupational ergonomics handbook. CRC Press; 1998.
7. McKeown C. Office Ergonomics: Practical Applications. 1st ed. CRC Press; 2007.
8. Yuk Szeto GP, Straker LM, O'Sullivan PB. Neck-shoulder muscle activity in general and task-specific resting postures of symptomatic computer users with chronic neck pain. Man Ther [Internet]. 2009;14(3):338–45. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.math.2008.05.001
9. Janwantanakul P, Pensri P, Jiamjarasrangsi W, Sinsongsook T. Associations between prevalence of self-reported musculoskeletal symptoms of the Spine and biopsychosocial factors among office workers. J Occup Health. 2009;51(2):114–22.
10. Mannion AF, Knecht K, Balaban G, Dvorak J, Grob D. A new skin-surface device for measuring the curvature and global and segmental ranges of motion of the spine: Reliability of measurements and comparison with data reviewed from the literature. Eur Spine J. 2004;13:122–36.
11. Myles PS, Troedel S, Boquest M, Reeves M. The Pain Visual Analog Scale: Linear or Nonlinear? Anesthesiology. 1999;89:1517–20.
12. Yakut E, Düger T, Öksüz Ç, Yörükan S, Üreten K, Turan D, et al. Validation of the Turkish Version of the Oswestry Disability Index for Patients with Low Back Pain. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29(5):581–5.
13. Fairbank JC, Pynsent PB. The oswestry disability index. Spine (Phila Pa 1976). 2000;25(22):2940–53.
14. Küçükdeveci AA, McKenna SP, Kutlay S, Gürsel Y, Whalley D, Arasıl T. The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. Int J Rehabil Res. 2000;23:31–8.
15. Hunt SM, McEwen J, McKenna SP. Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. J R Coll Gen Pract. 1985;35(273):185–8.
16. Kellis E, Adamou G, Tzilios G, Emmanouilidou M. Reliability of Spinal Range of Motion in Healthy Boys Using a Skin-Surface Device. J Manipulative Physiol Ther. 2008;31(8):570–6.
17. Nachemson AL. Disc pressure measurements. Spine (Phila Pa 1976). 1981;6(1):93–7.
18. McGill SM, Hughson RL, Parks K. Lumbar erector spinae oxygenation during prolonged contractions: Implications for prolonged work. Ergonomics. 2000;43(4):486–93.
19. Briggs AM, Bragge P, Smith AJ, Govil D, Straker LM. Prevalence and associated factors for thoracic spine pain in the adult working population: A literature review. J Occup Health. 2009;51(3):177–92.
20. Fouquet N, Bodin J, Descatha A, Petit A, Ramond A, Ha C, et al. Prevalence of thoracic spine pain in a surveillance network. Occup Med (Chic Ill). 2015;65:122–5.
21. O'Sullivan PB, Mitchell T, Bulich P, Waller R, Holte J. The relationship between posture and back muscle endurance in industrial workers with flexion-related low back pain. Man Ther. 2006;11(4):264–71.
22. Feldman DE, Shrier I, Rossignol M, Abenhaim L. Risk factors for the development of neck and upper limb pain in adolescents. Spine (Phila Pa 1976). 2002;27(5):523–8.
23. Roussouly P, Nnadi C. Sagittal plane deformity: An overview of interpretation and management. Eur Spine J. 2010;19(11):1824–36.
24. Sullivan PBO, Grahamslaw KM, Ther MM, Kendell M, Lapenskie SC, Moller NE, et al. The Effect of Different Standing and Sitting Postures on Trunk Muscle Activity in a Pain- Free Population The Effect of Different Standing and Sitting Postures on Trunk Muscle Activity in a Pain-Free Population. Spine (Phila Pa 1976). 2017;27(11):1238–44.
25. Hertling D. The thoracic spine. In: Hertling D, Kessler RM, editors. Management of Common Musculoskeletal Disorders: Physical Therapy Principles and Methods. 1996. p. 570–621.
26. Falla D. Neuromuscular control of the cervical spine in neck pain disorders. Med Sci. 2008;14–6.
27. Janwantanakul P, Pensri P, Jiamjarasrangsri V, Sinsongsook T. Prevalence of self-reported musculoskeletal symptoms among office workers. Occup Med (Chic Ill). 2008;58:436–8.
28. Kibler W Ben, Press J, Sciascia A. The Role of Core Stability in Athletic Function. 2006;36(3):189–98.
29. Tüzün C, Yorulmaz I, Cindas A, Vatan S. Low back pain and posture1999; 18(4): 308-312. 21. Clin Rheumatol. 1999;18(4):308–12.
30. Granata KP, Slota GP, Wilson SE. Influence of fatigue in neuromuscular control of spinal stability. Hum Factors. 2004;46:81–91.

31. Karahan A, Kav S, Abbasoglu A, Dogan N. Low back pain: Prevalence and associated risk factors among hospital staff. J Adv Nurs. 2009;65(3):516–24.
32. Bejia I, Younes M, Jamila HB, Khalfallah T, Salem K Ben, Touzi M, et al. Prevalence and factors associated to low back pain among hospital staff. Jt Bone Spine. 2005;72(3):254–9.
33. Schneider S, Randoll D, Buchner M. Why do women have back pain more than men? A representative prevalence study in the Federal Republic of Germany. Clin J Pain. 2006;22(8):738–47.
34. Panagiotis Spyropoulos, George Papathanasiou, George Georgoudis, Efstathios Chronopoulos, Harilaos Koutis, Fotini Koumoutsou. Prevalence of Low Back Pain in Greek Public Office Workers. Pain Physician. 2007;10:651–60.
35. Cımbız A, Uzgören N, Aras Ö, Öztürk S, Elem E, Aksoy CC. Kas iskelet sisteminde ağrıya ait risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi ile belirlenmesi: Pilot çalışma. Fiz Rehabil. 2007;18(1):20–7.
36. Calik B, Atalay O, Baskan E, Gokce B. Analyzing Musculoskeletal System Discomfort, Work Interference and Risk Factors of Office Workers with Computer Users. J Marmara Univ Inst Heal Sci. 2013;3(4):1.
37. Martini L, Hoffmann F. Comorbidity of chronic back pain and depression in Germany: Results from the GEDA study, 2009 and 2010. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes [Internet]. 2018;137–138:62–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.zefq.2018.10.003
38. Keeley P, Creed F, Tomenson B, Todd C, Borglin G, Dickens C. Psychosocial predictors of health-related quality of life and health service utilisation in people with chronic low back pain. Pain. 2008;135(1–2):142–50.
39. Yılmaz A, Altuğ F, Coşkun E. Pain, disability status and psychological factors in patients with chronic low back pain. Turkiye Klin J Med Sci. 2012;32(5):1278–83.
40. O'Donoghue GM, Fox N, Heneghan C, Hurley DA. Objective and subjective assessment of sleep in chronic low back pain patients compared with healthy age and gender matched controls: A pilot study. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10(1):1–9.

Araştırma Makalesi / Research Article

Spontan Solunumu Olan Gönüllülerde Cerrahi Hasta Pozisyonlarının Plet Değişkenlik İndeksi , Perfüzyon İndeksi ve Noninvaziv Sürekli Kardiyak Output Ölçüm Yöntemi Üzerine Olan Etkisi

The Effect of Surgical Patient Positions on Plet Variability Index, Perfusion Index and Noninvasive Continuous Cardiac Output Measurement Method in Voluntary Breathing Volunteers

Mahmut Alp KARAHAN [1], Ahmet ATLAS [1], Veli Fahri PEHLİVAN [1], Erdoğan DURAN [1], Başak PEHLİVAN [1], Melike ABAN YILMAZ [1], Orhan BİNİCİ [1], Nuray ALTAY [1]

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Cerrahi prosedür için verilen farklı pozisyonlar doku perfüzyonunda ve kardiyak outputta değişikliklere neden olabilir. Bu çalışmada spontan solunuma sahip katılımcılarda plet değişkenlik indeksinin (PVI), perfüzyon indeks (PI) ve noninvaziv sürekli kardiyak output ölçüm yöntemi (EscCO) nin farklı cerrahi pozisyonlardaki değişimlerini araştırmayı amaçladık.
Materyal ve Metod: 20 katılımcıdan oluşan bir sağlıklı birey grubu prospektif gözlemsel çalışmaya dahil edildi. Sırasıyla Supin, 30 derece baş yukarı, 45 derece baş yukarı, 20 derece Trendelenburg, 20 derece ters-Trendelenburg, ve pron pozisyonları uygulandı. Her pozisyon arası 10 ar dk olacak şekilde süre tutuldu. Her pozisyon değişikliğinden önce gönüllüler sırtüstü pozisyona alındı ve beş dakika dinlendikten sonra yeni pozisyon verildi. Pozisyon değişiminden sonraki 5. dakika PI, PVI, EscCO, SpO2 değerleri kayıt altına alındı.
Bulgular: Katılımcıların farklı pozisyondayken ölçülen PI, PVI ile EscCO değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
Sonuç: Bu çalışma, PI, PVI ile EscCO nun tüm cerrahi pozisyonlarda herhangi bir değişikliğe uğramadığını ve her üç parametrenin de spontan solunumuna sahip genç sağlıklı bireylerde pozisyondan etkilenmediği ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak output, Cerrahi, Perfüzyon indeksi

Abstract

Background: Different positions given for the surgical procedure can cause changes in tissue perfusion and cardiac output. In this study, we aimed to investigate the changes of pleth variability index (PVI), perfusion index (PI) and noninvasive continuous cardiac output measurement method (EscCO) in different surgical positions in participants with spontaneous breathing.
Materials and Methods: A sample of 20 healthy individuals was included in the prospective observational this study. Participants held six different positions: supine, prone, 30 degrees upside, 45 degrees upside, trendelenburg (20-degrees head down), and reverse trendelenburg (20-degrees head up). The time was kept 10 minutes between each position. Before each position change, volunteers were placed in the supine position and after five minutes of rest, a new position was given. After the position change, PI, PVI, EscCO, peripheral capillary oxygen saturation values at 5th minutes were recorded.
Results: No statistically significant difference was found in PI, PVI and EscCO values measured while the participants were in different positions ($p > 0.05$).
Conclusion: This study revealed that PI, PVI and EscCO did not change in all surgical positions, and this parameters were not affected by position in young healthy individuals with spontaneous breathing.

Key words: Cardiac output, Surgery, Perfusion index

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi B Blok Haliliye/Şanlıurfa

e-mail: mahmutalp_k@yahoo.com
Tel: 0414 3444444 (4473)

Geliş tarihi / Received: 11.03.2020

Kabul tarihi / Accepted: 31.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.691101

Giriş

Cerrahi vakalar sırasında cerrahi alanın daha rahat görülebilmesi, cerrahi erişimi daha da kolaylaştırmak amacıyla cerrahın tercihine göre, pron, supin, oturma, litotomi, trendelenburg veya ters trendelenburg gibi hastaya çeşitli pozisyonlar verilmektedir. Farklı pozisyonlar hastanın kan basıncı, kalp atım hızında ve de otonom sinir sisteminde denge değişimi gibi farklı hemodinamik ve solunum değişiklikleri yol açabilmektedir. Uzun süren pozisyonlarda doku perfüzyonunu bozabilir (1). Bir hastanın sıvı resüsitasyonuna cevap verip vermeyeceğini belirlemek, intraoperatif dönemde en önemli, ancak sıklıkla zor görevlerden biridir çünkü cerrahi sırasında intravasküler hacmin yeterliliğinin kesin olarak değerlendirilmesi zordur. Ancak santral venöz basınç gibi statik indeksler, invaziv olarak ölçülmesine rağmen sıvı duyarlılığını tahmin etmede zayıf bir parametredir (2). İnvaziv kateter riskinin potansiyel faydalarından daha ağır bastığı durumlarda kalp-akciğer etkileşimlerine dayanan, kolay uygulanabilirliği non-invaziv, sürekli ölçülebilen dinamik indeksler hastalarda sıvı duyarlılığını tahmin etmek için alternatif olabileceği gösterilmiştir (3).

Pleth değişkenlik indeksinin (PVI), Perfüzyon indeks (PI) ve noninvaziv sürekli kardiyak output ölçüm yöntemi (EscCO) son yıllarda güncel olarak kullanılan hastanın sıvı dengesi hakkında önbilgi veren noninvaziv monitörizasyon yöntemleridir (2,4,5). Bu denge değişikliğini araştırmak için spontan solunumu olan sağlıklı bireylerde farklı pozisyonel değişikliklerin PVI, PI İle EscCO üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Araştırmamız prospektif gözlemsel çalışma olup çalışmaya 18-80 yaşları arasında ASA I-II olan 20 sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Çalışma anesteziyoloji ve reanimasyon anabilim dalında gerçekleştirildi. Çalışma Harran Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (2020 yılı,05 oturum,30 sayılı). Tüm gönüllü katılımcılardan yazılı onam alındı. Her hangi bir Karaciğer ve/veya Böbrek yetmezliği olan, obez hastalar(BMI 30 ve üzeri), travma hastaları, kanser hastaları, ASA IV hastalar, acil cerrahi, kardiyak aritmi, implante kalp pili olanlar, kronik ağrı öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Yoğun bakım ünitesinde çeşitli açılarda posizyon vermeye uygun hasta yatağında gönüllülere EscCO uyumlu monitör kullanılarak (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) standart monitörizasyon olan Elektrokardiyografi (EKG) periferik oksijen satürasyonu (SpO2), noninvaziv kan basıncı (NIBP) uygulandı. Bazal sistolik arter basıncı (SAB) ve kalp atım hızı (KAH) kayıt edildi. Sağ işaret parmağına takılan prob kullanılarak PI ile PVI (Masimo Root; Masimo Corp., Irvine, CA, USA) ilk ölçüm yapıldı. Ardından EscCO uyumlu monitörden ilk değer alındı. Sırasıyla Supin, 30 derece baş yukarı, 45 derece baş yukarı, 20 derece Trendelenburg, 20 derece ters-Trendelenburg, ve pron pozisyonları uygulandı. Her posizyon arası 10 ar dk olacak şekilde süre tutuldu. Her pozisyon değişikliğinden önce gönüllüler sırtüstü pozisyona alındı ve beş dakika dinlendikten sonra yeni pozisyon verildi. Posizyon değişiminden sonraki 5. dakika PI, PVI, EscCO, SpO2, KAH,SAB değerleri kayıt altına alındı. Her ölçüm aynı uzman tarafından yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 23.0 yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Betimsel istatistiklerde, normal dağılım Tek Numune Kolmogorov Smirnov testi ile belirlenir ve normal olarak dağıtılmayan sürekli değişkenler medyan (min-max), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. İkiden fazla grubun sürekli değişkenlerini karşılaştırmak için Kruskall Wallis testi kullanıldı. İki sürekli değişkenin korelasyonu Spearman Rho Korelasyonu ile hesaplandı; 0-0,3 arasındaki r değeri zayıf, 0,3-0,7 orta ve 0,7-1 güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza toplamda 8 kadın 12 erkek olmak üzere 20 gönüllü katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 26,95±4,34 olup kilo ve boy ortalamaları sırasıyla 67,35 ± 14,17 ve 170±9,14 tür. Farklı vücut pozisyonlarındaki hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Farklı vücut pozisyonlarındaki hemodinamik değişikliklerin karşılaştırılması

	Supin	**30° Baş Yukarı**	**45° Baş Yukarı**	20° Trendelenburg	20° Ters Trendeleburg	Pron	p*
	ortanca (min-max)						
SpO2 (%)	98 (93-100)	98 (93-100)	98 (92-100)	98 (92-100)	97 (92-100)	98 (96-100)	0,927
SKB (mmHg)	123 (94-151)	112,5 (97-1007)	115 (90-147)	113,5 (90-149)	106,5 (87-142)	109,5 (69-143)	0,143
DKB (mmHg)	79,5 (56-97)	76,5 (61-100)	78 (53-100)	70 (45-89)	73,5 (53-90)	67,5 (55-90)	0,108
Kalp Hızı (Atım/dk)	76 (53-106)	75 (59-109)	76,5 (60-106)	74 (57-92)	73 (60-103)	79,5 (58-95)	0,714

*Kruskall Wallis test

Demografik veriler ve vital bulgular tüm gruplarda benzerdi. PI, PVI ve EscCo değerleri tüm gruplarda benzerdi. Ayrıca alt grup analizleride anlamlılık ortaya koymamıştır.

Tablo 2. Farklı pozisyondayken ölçülen PI, PVI ile EscCO değerlerinin karşılaştırılması

	PI	PVI	EscCO
	Ortanca (min-max)		
Posizyon			
Supin	4,25 (0,7-25)	21,5 (7-41)	5,03 (1,7-6,91)
30° Baş Yukarı	3,9 (0,94-9,8)	19,5 (8-99)	5,04 (3,21-6,95)
45° Baş Yukarı	3,8 (1-9,8)	22,5 (13-40)	4,99 (3,26-7,16)
20° Trendelenburg	4,55 (1,2-13)	20 (10-38)	5,05 (1,92-6,22)
20° Ters Trendelenburg	3,55 (1,1-9,6)	19,5 (11-34)	4,92 (1,19-6,3)
Pron	2,95 (0,98-8)	19 (11-34)	5,34 (1,8-6,63)
p*	0,753	0,870	0,792
Cinsiyet			
Kadın	3,45 (0,7-25)	20 (13-99)	4,98 (1,19-7,16)
Erkek	4,5 (0,87-13)	19,5 (7-38)	5,3 (4,08-6,63)
p**	0,142	0,080	0,039
Sigara İçimi			
Kullanan	5,15 (0,7-25)	20 (13-99)	5,28 (4,08-7,16)
Kullanmayan	3,25 (0,98-13)	20 (7-39)	4,9 (1,19-6,63)
p**	0,003	0,071	0,007

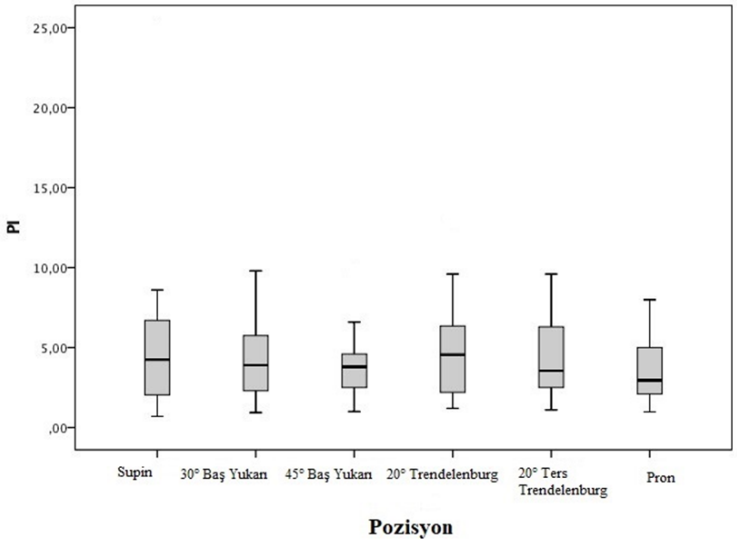
*Kruskall Wallis test, **Mann Whitney-U test

Tablo 3. PI, PVI ve EscCO nun demografik veriler ile Spearman'ın sıralama korelasyonu analiz değerlendirmesi

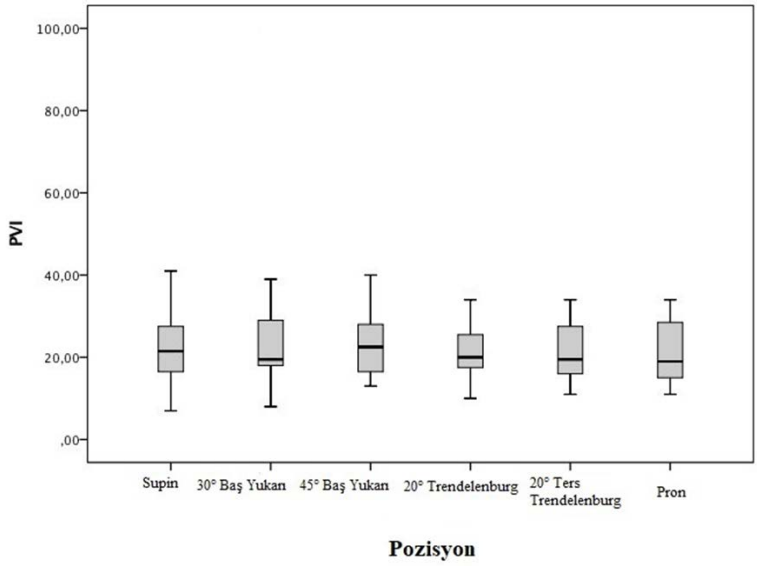
	PI		PVI		EscCO	
	R	p	r	p	r	p
Boy (cm)	0,136	0,139	-0,192	0,035	-0,059	0,524
Kilo (kg)	0,320	<0,001	-0,216	0,018	0,219	0,016
Yaş	0,032	0,727	-0,255	0,005	-0,027	0,770
SpO2 (%)	-0,386	<0,001	-0,100	0,278	-0,090	0,331
SKB (mmHg)	0,122	0,183	-0,150	0,102	0,259	0,004
DKB (mmHg)	0,178	0,051	-0,238	0,009	0,327	<0,001
Kalp Hızı (Atım/dk)	-0,014	0,878	-0,049	0,595	0,474	<0,001
*Spearman Rho Correlation						

PI, PVI ve EscCO değerlerinin demografik parametreler ve yaşamsal bulgularla korelasyonu gösterilmiştir. PI ağırlık ile negatif korelasyon gösterir; PVI boy, kilo, yaş ve DBP ile negatif korelasyon gösterir. EscCO ağırlık, SBP, DBP ve kalp hızı ile pozitif korelasyon gösterir.

Çalışmamızda supin, 30° baş yukarı, 45° baş yukarı, 20° trendelenburg, 20° ters trendelenburg ve pron olmak üzere 6 farklı pozisyon için PI, PVI, EscCO değerleri ölçüldü. En yüksek ortanca PI değeri Trendelenburg pozisyonunda (4,55 (1,2-13)) iken, en düşük değer ise pron pozisyonunda 2,95 (0,98-8) bulundu. En yüksek ortanca PVI değeri 45° Baş Yukarı (22,5 (13-40)) posizyonunda iken en düşük değer ise pron (19 (11-34)) posizyonunda tespit edildi. EscCO değerinin en yüksek olduğu ortanca değeri prone posizyonunda (5,34 (1,8-6,63)) iken en düşük ortanca değeri Ters Trendelenburg posizyonunda (4,92 (1,19-6,3)) olduğu belirlendi. Katılımcıların farklı pozisyondayken ölçülen PI (Şekil 1) , PVI (Şekil 2) ile EscCO (Şekil 3) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.(Tablo 2)



Şekil 1. Perfüzyon İndeksin (PI) Cerrahi pozisyon şekillerine göre değişimleri



Şekil 2. Pleth değişkenlik indeksinin (PVI) Cerrahi pozisyon şekillerine göre değişimleri

Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde EscCO erkeklerde anlamlı olarak yüksek bulundu (p= 0,039). Sigara kullananlarda ise EscCO ve PI ölçümleri kullanmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,003, p=0,007) (Tablo 2)

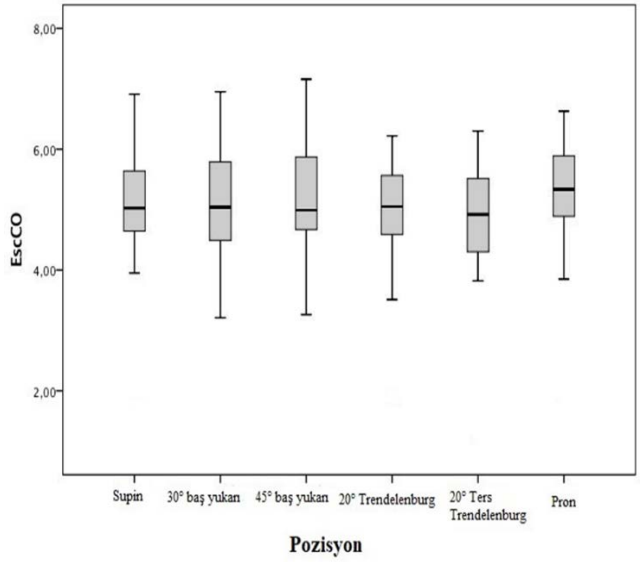
PI, PVI, EscCO değerleri ile demografik veriler ve vital bulgular arasında Spearman'ın sıralama korelasyonu yapıldığında ise PI kilo ile negatif korelasyon gösterirken; PVI boy, kilo, yaş ve DBP ile negatif korelasyon gösterimiştir.

EscCO ise kilo, SBP, DBP ve kalp hızı ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.(Tablo 3)
Lineer regresyon analizi yaptığımızda ise sigara içmenin ve kilonun PI için bağımsız faktörler olduğunu; sigara içmek de PVI için, cinsiyet (EscCO erkeklerde daha yüksektir), boy ve kilonun ise EscCO için bağımsız faktörler olduğu belirlendi. (Tablo 4)

Tablo 4. PI, PVI ve EscCO nun demografik veriler ile linear regresyon analiz değerlendirmesi

	PI		PVI		EscCO	
	Odds	p	Odds	p	Odds	p
(sabit)	-10,134	0,439	63,283	0,156	25,999	<0,001
Posizyon	-0,192	0,218	-0,755	0,155	-0,019	0,665
Sigara İçimi	-1,680	0,004	-4,446	0,023	-0,252	0,120
Cinsiyet	-1,906	0,237	0,011	0,998	2,767	<0,001
Boy (cm)	0,104	0,275	-0,096	0,765	-0,158	<0,001
Kilo (kg)	0,073	0,001	-0,086	0,261	0,021	0,001
Yaş	-0,069	0,358	-0,322	0,209	0,036	0,091
*Linear regression analizi						

Doğrusal regresyon analizi sigara içmenin ve kilonun PI için bağımsız faktörler olduğunu; sigara içmek de PVI için bağımsız bir faktördür, cinsiyet (EscCO erkeklerde daha yüksektir), boy ve kilo EscCO için bağımsız faktörlerdir.



Şekil 3. Noninvaziv sürekli kardiyak output ölçüm yönteminin (EscCO) Cerrahi pozisyon şekillerine göre değişimleri

Tartışma

Yaptığımız prospektif gözlemsel çalışmada, sağlıklı bireyler arasındaki PI, PVI ile EscCO değerlerinin cerrahi vücut pozisyonuna göre değişimini incelemiş olup değerlerin pozisyonlara göre anlamlı olarak değişmediğini gösterdik. Bununla birlikte, cerrahi hasta pozisyonları ile SKB, DKB, Kalp Hızı arasında değişim olabileceğini ayrıca bu değerlerin hastanın kilosu ile sigara kullanımından etkilendiğini tespit ettik.

Ameliyathane şartlarında cerrahi öncesi veya cerrahi sırasında hastalara güvenli bir şekilde pozisyon verilmesi ve bu pozisyonlara bağlı oluşabilecek kardiyovasküler ve solunumsal gibi fizyolojik değişikliklerin bilinip gerekli tedbirlerin alınması perioperatif morbiditenin azaltılması adına önemli bir role sahiptir. Hemodinamideki bu değişikliklerin gerektiğinde anestezi derinliğinin ayarlanması, sıvı tedavisi ve farmakolojik müdahalelerle yönetimi gerekli olabilir (1).
Cerrahilerde en sık kullanılan pozisyon supin posizyon olup anestezi indüksiyonu için de standart pozisyondur. Dik pozisyondan supin pozisyona geçişte toplanmış venöz kanın alt ekstremitelerden yeniden dağılımı kalbe venöz dönüşü ve ardından kardiyak outputta artış sağlar. Abdominal içeriğin sefale hareketi ile akciğer hacimleri bozulur. Sonuçta fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunda bir artış ve pulmoner kompliyansta azalma olur (6). Trendelenburg pozisyondaki pulmoner ve kardiyovasküler değişiklikler genellikle supin pozisyonla ilişkili olanlara benzer, ancak daha aşırıdır. Normotansif hastalarda bu npozisyonda Frank-Starling mekanizmasıyla artan venöz dönüş nedeniyle başlangıçta kardiyak outputta geçici bir artış gözlenir. Baroreseptörler aktive olur ve bu durum vazodilatasyon ile kompanse edilir (1). Uzun süren başaşağı pozisyon venöz göllenmeye, baş boyun ve havayolu ödemine neden olur. Kalp rezervleri sınırlı olanlarda artmış venöz dönüş ve sistemik vasküler direnç sorunu akut kalp yetmezliğine neden olur. Bu nedenle Trendelenburg pozisyonlar 20 derece ile sınırlıdır (7).
Ters Trendelenburg pozisyonunda Azalmış venöz dönüşe bağlı hipotansiyona yatkınlık söz konusudur. Faydalı fizyolojik etkiler arasında baş ve boyun venöz drenajında artış, kafa içi basıncında azalma ve pasif yetersizlik olasılığının azalması bulunur. Bu pozisyonun ana komplikasyonları hipotansiyon ve venöz hava embolisi riskidir. Bu pozisyonda supin pozisyona göre FRK ve komplians artar (8). Prone pozisyonuna dönüşte ise yüksek bir karın içi basıncının bağlı olarak inferior vena kaval kompresyonu sonucu azalmış venöz dönüş ve zayıf kalp debisi görülür (9).
Cerrahi sırasında bu tür pozisyonlarda sıvı yanıtını bilmek daha önem arz etmektedir. Bu cevabı öngermek için sürekli kullanılabilir ve yorumlamak için basit özellikte, noninvaziv uygulanabilir, güvenilir nitelikte belirleyicilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla noninvaziv, kolay yorumlanabilir ve kullanılabilir bir monitorizasyon yöntemler konusunda son dönem çalışmalar artmış özellikle PI, PVI ile EscCO üzerinde yoğunlaşılmıştır (1,5,10).
PI, periferal kapiler yatak içinden ki pulsatil kan akışının pulsatil olmayana oranıdır. PI periferik kan akımındaki değişiklikleri ve periferik perfüzyondaki bozuklukları gösterir. Kolay uygulanabilirliği ve sürekli noninvaziv monitorizasyon sağlaması önemli bir avantajdır. Non invaziv, parmağa/kulağa takılan oksimetre probu ile çalışır. PI periferik mikrosirkülasyondaki değişikliklerle ilgili olup, bu damar

durumu, sempatik reaksiyonlar ve dolaşım sisteminin fonksiyonu ile ilişkilidir (11). Periferik perfüzyon kardiyak output (CO) ve periferik vazomotor tondan etkilenir ve sempatik vazokonstriksiyona ve cilt sıcaklığına duyarlıdır. Sempatik ton ve cilt sıcaklığı sabit tutulursa PI CO'nun bir vekili olarak kullanılabilir (12). PI in cerrahi pozisyonlardaki etkilerini inceleyen güncel bir çalışmada katılımcıların PI değerleri farklı vücut pozisyonlarından etkilendiği, oturma pozisyonunda (4.5 ± 2.5) en düşük, Trendelenburg pozisyonunda ise (7.8 ± 3.8) bireylerde en yüksek değeri aldığı gösterilmiş (1). Bizim çalışmamızda ise en düşük değer 2,95 ortanca değeri ile pron pozisyonunda en yüksek değer ise 4,55 ortanca değeri ile önceki çalışmaya benzer şekilde Trendelenburg pozisyonunda olmuştur ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedenini ölçümler arası ölçüm sürelerine bağlamaktayız. Önceki çalışmada bu süre toplamda 7 dk iken bizim çalışmamızda 10 dk dır. Bir diğer çalışmada ise 45° baş yukarıda takip edilen gönüllü katılımcılarda hastanın pozisyonunu supin hale getirip pasif bacak kaldırma testi yapılıyor. PI değeri başlangıç değere göre anlamlı derece artıyor. Hasta tekrar başlangıç pozisyonuna gelince PI tekrardan anlamlı derecede düşüyor (4). Bizim çalışmamızda ise supin pozisyonunda ortanca değerimiz 4,25 iken 45° baş yukarıda 3,8 olarak düşüş göstermiştir. Pasif bacak kaldırma pozisyonuna en yakın pozisyonumuz 20° Trendelenburg pozisyonu olup 4,55 değerini ölçtük. Çalışmamız Maughan ve ark. Yaptıkları çalışmaya paralellik göstermektedir. Ancak bu ölçümler arasında anlamlı fark bulamadık. Bu çalışmada ki iki pozisyon arasındaki toplam süre 8 dk iken iken bizim çalışmamızda 10 dk. Sürenin uzunluğunun kompanzasyon sürecine destek verip değerlerin daha stabil olarak seyrettiğine inanmaktayız.

PVI ise perfüzyon indeksi baz alarak puls oksimetre sinyallerinin solunum siklusu ile gösterdiği değişimin hesaplanması esasına dayanır. PVI= (PI max- PI min)/ PI max x 1000 formülü ile hesaplanır. Her iki parametre periferik vasküler tonundaki değişikliklerden periferik perfüzyon dinamiklerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Her iki parametre de hastaların sıvı cevabının, non-invaziv, otomatik ve sürekli ölçen bir monitörizasyon şeklidir. PVI>14 %81 sensitivite ile sıvı yanıtına pozitif cevabı öngörür (4). PVI'nın mekanik olarak ventile edilen hastalarda sıvı duyarlılığını öngörme konusundaki makul yeteneği zaten kanıtlanmıştır (13).

Ancak spontan solunumu olan hastalarda dinamik indeksleri değerlendirmek daha karmaşıktır. Sezaryen ile doğum yapan hastalarda PVI'nın spinal anestezi sonrası hipotansiyonu öngörmedeki etkisi belirtilmiş olsa da, PVI % 19'un üzerindeki değerlerin, spontan solunumu olan hastalarda pasif baca kaldırmaya yanıtın zayıf fakat anlamlı olduğunu gösterilmişse de, her nefeste tidal hacmini standartlaştırmak mümkün olmadığından, PVI gibi kalp-akciğer etkileşimlerine dayanan dinamik ölçümlerin güvenilirliği sorgulanabilir (10,14,15). PVI nın spontan soluyan katılımcılarda cerrahi pozisyonlardaki değişimlerini inceleyen bir çalışmada 45 derece pozisyondan pasif bacak kaldırma yapıldığında PVI nın anlamlı olarak düştüğünü, yarı oturur pozisyonuna geçişte ise anlamlı olarak yükseldiği belirtilmiş (10). Bunun aksine başka bir benzer çalışma da ise supin pozisyondan pasif bacak kaldırma yapılan grup ile supin pozisyonundan Trendelenburg pozisyonuna geçilen gruplarda PVI değerlerinin yükseldiği tespit edilmiş. Bu artışların, vasküler tonusta bir değişikliğe neden olabilecek her iki pozisyonun vagal etkisinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiş (16). Bizim çalışmamızda ise tüm pozisyonlardaki sonuçlar birbirine yakın bulundu. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda iki pozisyon arasındaki süre uzun olup 10 dakikadır. Pasif bacak kaldırma yöntemi uygulanmadığından ani değişiklikler gözlenmemiştir.

EscCO EKG ve periferik nabız dalgasının her vurumunda nabız oksimetresi ve EKG-sinyalleriyle elde edilen Nabız Dalga Geçiş Süresini (PWTT) kullanarak kardiyak outputu belirleyen yeni bir teknolojidir. EKG ve SpO2 parametrelerini kullanarak gerçek zamanlı, sürekli ve non-invaziv kardiyak çıktı sağlar (5). İyi bir hemodinamik izleme sistemi, ilgili değişkenlerin doğru ve tekrarlanabilir ölçümlerini sağlamalı, yorumlanabilir veriler sağlamalı, kullanımı kolay, hazır ve operatörden bağımsız olmalı, hızlı bir yanıt süresine sahip olmalı, zarar vermemeli, uygun maliyetli olmamalı ve Terapiyi yönlendirmek için kullanılabilir. EsCCO tekniği bu kriterlerin çoğunu karşılıyor gibi görünmesine rağmen, literatür verilerinin azlığı kesin sonuçlara varılmasını engelliyor (17). Güncel ve az sayıda literatür bilgilerinde intraoperatif hemodinamik monitörizasyon açısından diğer invazif yöntemlere göre zayıf bir izlem aracı olarak belirtilse de postoperatif izlem açısından daha uyumlu olduğu tespit edilmiştir (18,19). Ancak cerrahi pozisyonlardaki EscCO değişimi ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada prone pozisyonunda en yüksek değere ulaşılmışken en az değer 20° Ters Trendelenburg pozisyonunda görülmüştür. Ancak tüm pozisyonlardaki değerler arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, çalışmaya katılanlar sadece genç ve sağlıklı hastalardan oluşuyordu. Dolayısıyla, sonuçlar tüm hastalar için genelleştirilemez. İkinci olarak hastalar cihazın uygulanabilirliğini sınırlayabilen düzenli kardiyak ritime sahip olmalıdır. Sıvı duyarlılığının diğer dinamik göstergelerinde olduğu gibi, PI,PVI ve EsCCO kardiyak aritmili hastalarda kullanılamaz. Son olarak da çalışmamızda sistemik vasküler direnci değerlendirmedik. sonuçlarımız, vazoaktif ilaç alan hastalar gibi sistemik vasküler dirençlerin farklı olduğu durumlarla karşılaştırılamaz.

Sonuç olarak bu çalışma, PI, PVI ile EscCO nun tüm cerrahi pozisyonlarda herhangi bir değişikliğe uğramadığını ve her üç parametrenin de spontan solunumuna sahip

genç sağlıklı bireylerde pozisyondan etkilenmediği ortaya koymuştur. Her üç parametrenin en yüksek ve en düşük değerleri farklı pozisyonlarda farklı olsa da genel olarak birbirlerine paralel parametreler olabileceğini gördük. Yaptığımız çalışma ile PI,PVI ve EscCO nun spontan solunumuna sahip non-invaziv hemodinamik monitörizasyonu takibi anlayışımıza katkıda bulunmaktadır.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (2020 yılı,05 oturum,30 sayılı).

Kaynaklar

1.Tapar H, Karaman S, Dogru S, Karaman T, Sahin A, Tapar GG et al. The effect of patient positions on perfusion index. BMC Anesthesiol. 2018;18(1):111

2. Kim DH, Shin S, Kim JY, Kim SH, Jo M, Choi YS. Pulse pressure variation and pleth variability index as predictors of fluid responsiveness in patients undergoing spinal surgery in the prone position. Ther Clin Risk Manag. 2018 ;14:1175-83.

3. Coeckelenbergh S, Delaporte A, Ghoundiwal D, Bidgoli J, Fils JF, Schmartz D et al. Pleth variability index versus pulse pressure variation for intraoperative goal-directed fluid therapy in patients undergoing low-to-moderate risk abdominal surgery: a randomized controlled trial. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):34

4. Maughan BC, Seigel TA, Napoli AM. Pleth variability index and fluid responsiveness of hemodynamically stable patients after cardiothoracic surgery. Am J Crit Care. 2015;24(2):172-5.

5. Dache S, Van Rompaey N, Joosten A, Desebbe O, Saxena S, Eynden FV et al. Comparison of the ability of esCCO and Volume View to measure trends in cardiac output in patients undergoing cardiac surgery. Anaesthesiol Intensive Ther. 2017;49(3):175-80

6. David JW Knight, MRCP FRCA, Ravi P Mahajan, DM FRCA. Patient positioning in anaesthesia. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain. 2004;5(4):160–63

7. Nakajima Y, Mizobe T, Matsukawa T. Thermoregulatory response to intraoperative head-down tilt. Anesth analg. 2002;94(1):221-6

8. Summers RL, Thompson JR, Hoodward LH, Martin DS. Physiologic mechanisms associated with the Trendelenburg Position Am J Clin Med. 2009;(6):24-7

9. Edgcombe H., Carter K., Yarrow S. Anaesthesia in the prone position. BJA. 2008; 100 (2): 165–83

10. Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot JJ, Cannesson M. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. Crit Care. 2008;12(2):R37

11. Huang HS, Chu CL, Tsai CT, Wu CK, Lai LP, Yeh HM. Perfusion index derived from a pulse oximeter can detect changes in peripheral microcirculation during uretero-renal-scopy stone manipulation (URS-SM). PLoS One. 2014 ;9(12):e115743

12. Godai K, Matsunaga A, Kanmura Y. The effects of hemodynamic management using the trend of the perfusion index and pulse pressure variation on tissue perfusion: a randomized pilot study. JA Clin Rep. 2019 ;5(1):72.

13. Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G. Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and metaanalysis. J Clin Monit Comput 2016;30(3):265–74

14. Sun S, Huang SQ. Role of pleth variability index for predicting hypotension after spinal anesthesia for cesarean section. Int J Obstet Anesth 2014; 23: 324-9

15. De Backer D, Pinsky MR. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? Intensive Care Med 2007;33:1111–3

16. Demirci OL, Çıkrıkçı Işık G, Çorbacıoğlu ŞK, Çevik Y. Comparing Pleth variability index (PVI) variation induced by passive leg raising and Trendelenburg position in healthy volunteers. Am J Emerg Med. 2019 May 7. doi: 10.1016/j.ajem.2019.05.015. [Epub ahead of print]

17. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. Crit Care. 2011;15(4):229

18. Suzuki T, Suzuki Y, Okuda J, Minoshima R, Misonoo Y, Ueda T, et al. Cardiac output and stroke volume variation measured by the pulse wave transit time method: a comparison with an arterial pressure-based cardiac output system. J Clin Monit Comput. 2019;33(3):385-92.

19. Terada T, Oiwa A, Maemura Y, Robert S, Kessoku S, Ochiai R. Comparison of the ability of two continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output: estimated continuous cardiac output measured by modified pulse wave transit time and an arterial pulse contour-based cardiac output device. J Clin Monit Comput. 2016 ;30(5):621-7

Araştırma Makalesi / Research Article

Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Pretreatment and Posttreatment Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte Ratios in Patients with Hyperthyroidism

Çiğdem CİNDOĞLU [1], Mehmet Sidar GÜLER [1], Mehmet Ali EREN [2], Tevfik SABUNCU [2]

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

Öz.

Amaç: Hipertiroidizm, yüksek serbest triiyodotironin (serbest T3) ve / veya serbest tiroksin düzeyleri (serbest T4) ile birlikte subnormal (genellikle saptanamayan) bir serum tirotropin (TSH) olarak tanımlanır. Endojen hipertiroidi en sık Graves hastalığı (GH) veya nodüler tiroid hastalığına bağlıdır. GH başta tiroid bezi olmak üzere, göz ve nadiren cildi tutan otoimmün bir hastalıktır. Hastalık genelde hipertiroidiye bağlı semptomlar ile tanınır. Tedavisinde anti-tiroid ilaçlar kullanılmakta olup, bu ilaçlar tiroid hormon sentezinin yanı sıra anti-inflamatuar özelliklere de sahiptir. Trombosit/lenfosit (TLO) ve nötrofil/lenfosit (NLO) oranları ise rutin kan sayımından elde edilen, ucuz ve tekrarlanabilir, sistemik inflamasyon belirteçleridir. Hipertirodide tedavi öncesi ve tedavi sonrası TLO ve NLO' nın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
Materyal ve Metod: Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastaların geçmişe yönelik kayıtları incelenerek hipertiroidi tanısı alan ve medikal tedavi başlanan hastalar alındı. Aktif enfeksiyonu ve hematolojik patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların kayıtlarından tanı anındaki ve 3-6 ay sonraki laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Medikal tedavi öncesi ve sonrası NLO ve TLO değerlerinin karşılaştırılması planlandı.
Bulgular: GH grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH, sT3, sT4, lökosit, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin düzeylerinde artış vardı ve bu artış istatistiksel anlamlıydı. Bununla birlikte toksik nodüler guatr (TNG)/multınodüler guatr (MNG) grubunda TSH, sT3, sT4 değerlerinde anlamlı artış varken, lökosit, nötrofil, lenfosit ve hemoglobin düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark yoktu. GH grubunda NLO tedavi sonrası öncesine göre anlamlı yüksekti ancak TLO'nda anlamlı fark gözlenmedi
Sonuç: Hipertiroidi özellikle en sık nedeni olan GH hemotolojik parametrelerde çeşitli mekanizmalarla değişiklik yapabilmektedir. Antitiroid ilaçlar tiroid hormon düzeyleriyle birlikte kan sayımında da değişikliklere neden olur

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, Nötrofil/lenfosit oranı, Trombosit/lenfosit oranı

Abstract

Background: Hyperthyroidism is defined as subnormal (usually undetectable) serum thyrotropin (TSH) with elevated serum levels of free triiodothyronine (free T3) and / or free thyroxine (free T4). Endogenous hyperthyroidism is most commonly due to Graves' disease (GD) or nodular thyroid disease. GD is an autoimmune disease that involves mostly the thyroid gland, the eyes and rarely the skin. The disease is generally recognized by symptoms related to hyperthyroidism. Anti-thyroid medications are used in its treatment, and these medications have anti-inflammatory features besides thyroid hormone synthesis. Thrombocyte/lymphocyte (TLR) and neutrophil/lymphocyte (NLR) rates are systemic inflammatory markers that are obtained from routine blood count, inexpensive and repeatable. It is aimed to evaluate the rates of TLR and NLR before and after treatment in hyperthyroidism.
Materials and Methods: The retrospective records of the patients who were admitted to Harran University Medical Faculty Endocrinology Polyclinic were examined, and patients who were diagnosed with hyperthyroidism and started medical treatment were included in the study. Patients with active infection and hemorrhagic pathology were excluded from the study. Laboratory results of the patients at the time of diagnosis and results after 3-6 months were evaluated. It was planned to compare NLR and TLR values before and after medical treatment.
Results: In the GD group, there was an increase in TSH, fT3, fT4 leukocyte, neutrophil, lymphocyte and hemoglobin levels before and after treatment, and this increase was statistically significant. Nevertheless, there was a significant increase in TSH, fT3, fT4 values in the toxic nodular goiter (TNG)/ multinodular goiter (MNG) group, while there was no significant difference in leukocyte, neutrophil, lymphocyte and hemoglobin levels before and after treatment. In the GD group, NLR of after treatment was significantly higher than before, but no significant difference was observed in the TLR.
Conclusions: GD, which is the most common cause of hyperthyroidism, can change hematological parameters with various mechanisms. Antithyroid medications cause changes in blood count along with thyroid hormone levels.

Key words: Graves' disease, Thrombocyte/lymphocyte rates, Neutrophil/lymphocyte rates

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Çiğdem CİNDOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Osmanbey Kampüsü Şanlıurfa

Tlf: 05052281375
e- mail: ccindoglu@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 04.03.2020

Kabul tarihi / Accepted: 11.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.698311

Giriş

Hipertiroidizm, yüksek serbest triiyodotironin (sT3) ve/veya serbest tiroksin (sT4) düzeyleri ile subnormal (genellikle saptanamayan) serum tirotropin/tiroid stimülan hormon (TSH) düzeyi olarak tanımlanır ve artmış tiroid hormon sentezi, önceden sentezlenmiş tiroid hormonlarının aşırı salınması veya endojen/ekzojen ekstratiroidal bir kaynağın neden olduğu dokulardaki aşırı tiroid hormon konsantrasyonuna bağlı gelişir. Hipertiroidinin en yaygın nedenleri Graves hastalığı(GH)(en sık), toksik multinodüler guatr ve toksik adenomdur. Tirotoksikozun diğer önemli nedenleri arasında tiroidit, iyodine bağlı ve ilaca bağlı tiroid fonksiyon bozukluğu ve fazla miktarda tiroid hormonunun kullanımı yer alır. Popülasyonun % 0.5-1.0' ını etkileyen GH, öncelikle tiroid bezi olmak üzere birçok organı da etkilemektedir. GH 'da patolojik mekanizma tam olarak aydınlatılmış değildir. Genetik, endojen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler ve immün sistem bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir(1-4). GH, TSH reseptör antikorunun tiroid bezini uyardığı ve hipertiroidizme neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Bu nedenle, konakçı immün sistemi GH' nın baskılanması ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar. GH için anti-tiroid ilaçlar, radyoaktif iyot ve tiroidektomi olmak üzere üç tedavi yöntemi vardır ve primer tedavi seçimi bölgesel tercihlere dayanmaktadır(4). Nötrofil lenfosit oranı (NLO) sistemik inflamasyon seviyesini değerlendirmek için yeni ve güvenilir; aynı zamanda ucuz ve kullanışlı bir biyobelirteçtir. Sistemik inflamasyon, tiroid karsinomu, gastrik karsinom ve kolorektal karsinom gibi birçok kanserde önemli bir rol oynar(6-9). Trombosit lenfosit oranı (TLO), trombositlerin mutlak sayımının, rutin tam kan sayımından türetilen mutlak lenfosit sayısına bölünmesidir. TLO, inflamasyonun bir belirteci olarak ortaya çıkmış ve birçok hastalıkta inflamasyonun şiddetini belirlemek için diğer enflamatuar belirteçlerle kombinasyon halinde kullanılmıştır. TLO' nın faydaları, kanserler, kardiyovasküler hastalıklar, romatizmal hastalıklar dahil birçok çalışmada değerlendirilmiştir(10-11).

Son yıllarda NLO ve TLO' nın sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve birçok kardiyovasküler hastalık, maligniteler ve kronik inflamatuvar hastalıklarda prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda NLO ve TLO' nın eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) değerleriyle ilişki gösterdiği tespit edilmiştir(14-17). Hipertiroidide; NLO ve TLO' nı birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hipertiroidide tedavi öncesi ve tedavi sonrası NLO ve TLO' nın karşılaştırılması planlandı.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hastaların geçmişe yönelik kayıtları incelenerek hipertiroidi tanısı alan ve medikal tedavi başlanan hastalar alındı. Aktif enfeksiyonu ve hemorajik patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların kayıtlarından tanı anındaki ve 3-6 ay sonraki laboratuvar sonuçları değerlendirildi. NLO, mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle; TLO, trombosit sayısnın lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Medikal tedavi öncesi ve sonrası NLO ve TLO değerlerinin karşılaştırılması planlandı. Sonuç olarak çalışmaya 103 GH tanılı, 22 TNG/MNG tanılı toplam 125 hasta dahil edildi. Hipertiroidi olması ve antitiroid ilaç kullanımı bağımsız değişken, TLO ve NLO bağımlı değişken olarak değerlendirildi. Gruplar arası değişkenler Mann-Whitney U testi, grup içinde ise Wilcoxon testi ile analiz edildi. Analizler SPSS 20 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. P<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir. Çalışma protokolü için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından (05.11.2018 tarih, 11 nolu oturum ve 14 nolu karar) onay alınmıştır. Çalışma için kurum izni alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 90(%72)'i kadın, 35(%28)'i erkek olmak üzere 125 hasta dahil edildi. Bu hastaların 103(%74,1)'ü GH, 22(%25,9)'sı TNG/MNG nedeniyle medikal tedavi verilen hastalardı. Hastaların yaş ortalaması 35.79±12,07 (18-77) iken GH grubunda yaş ortalaması 35.10±10.96 (18-73), TNG/MNG grubunda 38,45±16,10 (20-77) idi.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve hematolojik parametreler

	Graves Hastalığı			Nodüler / Multinodüler		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Metabolik ve hormonal parametreler						
TSH, mIU/L	0.00±0.33	1.02±1.50	0.001	0.01±0.53	0.62±1.07	0.00
sT3, pg/mL	9.69±4.61	3.27±0.47	0.001	6.61±1.82	2.92±0.97	0.00
sT4, ng/dL	2.79±1.28	1.12±0.23	0.001	2.01±0.56	1.12±0.22	0.00
Glukoz, mg/dL	100.21±25.06	94.29±16.66	0.005	95.31±15.46	91.40±19.35	0.28
Hematolojik parametreler						
Lökosit,/ mm^3	7.79±1.87	8.51±1.70	0.000	8.70±2.26	8.93±1.94	0.636
Nötrofil, /mm^3	4.36±1.75	5.01±1.72	0.004	5.56±2.08	5.56±1.86	0.356
Lenfosit, /mm^3	2.53±0.63	2.70±0.65	0.004	2.24±0.44	2.25±0.50	0.950
Hemoglobin,gr/dL	13.47±2.03	13.75±2.04	0.002	12.98±1.60	12.65±1.81	0.136
Trombosit, /mm^3	289.30±71.07	290.74±75.37	0.629	291.72±70.05	291.54±55.42	0.990
NLO	1.84±1.01	1.94±0.77	0.008	2.56±1.03	2.74±1.38	0.390
TLO	119.85±40.20	112.78±33.83	0.050	134.81±45.71	136.53±43.33	0.884

TLO: Trombosit lenfosit oranı; NLO: Nötrofil lenfosit oranı;
TSH: Tirotropin/tiroid stimülan hormon

Her iki gurupta da başlangıç biyokimyasal değerler ile tedavi sonrası biyokimyasal değerler değerlendirildiğinde TSH, sT3, sT4 düzeylerinde anlamlı (p<0,005) bir artış vardı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde tedavi öncesi NLO' da (1.96±1.05' den 2.08±0.95' e) artış varken (p=0.268) , TLO' da (122.48±41.42' den 116.96±36.63' e) azalma (p=0.08) vardı ancak bu değişimler istatistiksel anlamlı değildi. GH grubunda tedavi öncesi nötrofil sayısı (4.36±1.75' den 5.01±1.72' ye), lenfosit sayısı (2.53±0.63' den 2.70±0.65' ye) ve NLO(1.84±1.01 'den 1.94±0.77 'ye) anlamlı olarak artarken (sırasıyla p=0.007, p=0.004, p=0.001), TLO değerlerinde ise anlamlı fark yoktu (p=0.166) (Tablo-1). Tedavi öncesi GH grubunda TNG/MNG grubu ile kıyaslandığında nötrofil, lenfosit değerleri ve NLO anlamlı olarak düşüktü (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi öncesi nötrofil, lenfosit ve NLO değerleri

Tedavi öncesi	**Graves Hastalığı**	Nodüler / Multinodüler	P
Lökosit	7.807±1.92	8.70±2.26	0.096
Nötrofil	4.371±1.78	5.563±2.08	0.019
Lenfosit	2.545±0.63	2.247±0.44	0.012
Trombosit	289.2±70.81	291.7±70.05	0.881
NLO	1.84±1.01	2.56±1.03	0.006
TLO	119.85±40.20	134.81±45.71	0.166

TLO: Trombosit lenfosit oranı; NLO: Nötrofil lenfosit oranı;

Tartışma

GH, hipertiroidizmin en yaygın nedeni ve tiroidin doku spesifik anormal B ve T lenfositlerce infiltrasyonu ile karakterize otoimmün endokrin bir hastalıktır(18). Tiroid hormonları insanlarda önemli fizyolojik öneme sahiptir.Tiroid hastalıkları ile hematolojik anormallikler arasındaki ilişki iyi bilinmektedir(19). Lökositler ve alt grupları olan nötrofiller ile lenfositler enflamasyon ve immün yanıtta rol oynar(14). Trombositler patogenezde etkilidirler. Trombositler ve lenfositler birbirlerinin işlevi arttırırlar(20). Antitiroid ilaçların tiroid hormon düzeyleri ile birlikte antiinflamatuvar etkileri de vardır. Nötropeni ise anti-tiroid ilaçların bilinen en ciddi komplikasyonudur(21). GH' nın anti-tiroid ilaçlar ile tedavisi, hastaların çoğunda otoimmünitenin zamanla remisyonu ile birliktedir. Bu remisyonun arkasındaki en olası mekanizmanın, ilaçlarının doğrudan immünosüpresif etkisi olduğu düşünülmektedir(22). Son çalışmalarda, çeşitli biyomarkerlerin, özellikle NLO ve TLO' nın inflamatuar yanıtla ilişkili olduğunu gösterilmiştir(9,23-26). NLO' nın tiroid hastalıkları ve diğer hastalıklarda inflamatuar bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur. Ve bu çalışmalarda GH olanlar ve sağlıklı kontroller arasındaki fark değerlendirilmiştir(27-31). Biz ise çalışmamızda GH ve TNG/MNG gruplarını karşılaştırdık. Otoimmün bir hastalık olan GH grubunda kendi içinde NLO düzeylerinde anlamlı artış saptadık. Tedavi öncesi iki grup karşılaştırıldığında da GH ile TNG/MNG arasında anlamlı fark mevcuttu.

Peng Y. ve ark. ise tedavi edilmemiş GH ile karşılaştırıldığında tedavi ile ötiroid olan hastalarda nötrofil düzeylerinin artmış olduğunu raporladılar. Bu çalışmada nötrofil düzeyleri artmıştı ancak bu artış istatistiksel anlamlı değildi (32). Biz de Peng ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde tedavi sonrası öncesine göre nötrofil düzeylerinde artış saptadık ancak bizim çalışmamızdaki bu artış istatistiksel anlamlıydı. Klatka ve arkadaşları ise antitiroid tedavi ile lenfosit düzeylerinin hafifçe azaldığını bildirmiştir. Bu bulguların ilaçların anti-inflamatuvar etkisi ile ilişkili olabileceği ve ilaçların patolojik inflamasyonu azaltabileceğini savunmuşlardır (33). Çalışmamızda ise antitiroid tedavi sonrası lenfosit düzeylerinde de artış vardı ki yine bu artış da istatistiksel anlamlıydı. Bir diğer çalışmada NLO' nın GH olan hastalarda antitiroid ilaç sonrası nüksü öngörmek için erken bir prognostik biyobelirteç olabileceği öngörülmüştür (34). Bununla birlikte, artmış NLO ve GH hastalarının kötü prognozu arasındaki etkileşime dahil olan spesifik mekanizmalar net değildir. GH bir otoimmün tiroid bozukluğu olduğundan, patogenezinde çeşitli bağışıklık mekanizmaları yer alabilir. Gravesli hastalarda hematolojik değişiklikler, aşırı tiroid hormonlarından ziyade immünolojik nedenlidir(4,35).

Seksenaltı GH ve 112 kontrol kohortunun olduğu bir çalışmada NLO tedavi edilmemiş GH hastalarında kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşük, TLO ise iki grup arasında benzer saptanmış(27). Biz de çalışmamızda tedavi öncesi GH grubunda NLO'yu TNG/MNG grubuna göre anlamlı düşük saptadık. Anti-tiroid ilaçların inflamasyon üzerine etkisi GH grubunda olmuştur ancak TNG/MNG grubunda olmamıştır. NLO basit ve kolay ölçülebilir bir tetiktir, inflamasyonu göstermede çelişkili sonuçlar çıkabilmektedir. Bizde NLO' nda artış gözlenmiş olup bu durumun çalışmadaki hasta sayısı azlığı ve çalışmanın retrospektif planlanmış olması gibi birkaç eksiklikten kaynaklanabileceğini düşündük. Bunun yanında GH'nda tedaviyi en az 1-1.5 yıl devam ettirmek gerektiğinden ve bizim erken dönemde (3 ve 6. ay) bakmış olmamızdan belki de hastalık remisyona girmeden yapılan tetkiklerin değerlendirilmesi sonuçları etkilemiş olabilir. Daha uzun süreli, daha çok hasta sayısı olan prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Hipertiroidizme bağlı kemik iliğinde bir seride supresyon ve buna bağlı anormallikler sık bildirilmektedir. Hipertiroidizmli hastalarda kemik iliğindeki supresyonun mekanizması net olmamakla birlikte, kısmen otoimmün mekanizma ve/ veya pluripotent kök hücrelerin olgunlaşması ve farklılaşması bozuklukları nedeniyle tam kan bileşenlerinin ömrünün kısalması ile ilişkili olabilir. Kemik iliğindeki supresyonun hipertiroidizmin ötiroid hale gelmesi ile düzelmesi, iki durum arasındaki geçici ilişkiyi göstermektedir (36). Yaptığımız bu çalışmada tedavi öncesi GH grubunda nötrofil, lenfosit,trombosit,hemoglobin ve NLO' nı düşük saptamış olmamızın nedeni kemik iliğindeki supresyon

olabilir. Ve tedavi sonrası nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin ve NLO' nında artış gözlenmesi anti-tiroid ilaç verilmesi ile supresyonun azalması olarak açıklanabilir ve bu da NLO'nın GH' da kullanılamayacağını göstermektedir.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (05.11.2018/11/14)

Kaynaklar

1. Kravets I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2016;93(5):363-70.
2. Kim WG, Kim WB, Woo G, Kim H, Cho Y, Kim TY, et al. Thyroid stimulating hormone reference range and prevalence of thyroid dysfunction in the Korean population: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Endocrinol Metab. 2017;32(1), 106–114.
3. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. Lancet. 2016Aug27;388(10047):906-918
4. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343–1421.
5. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélayoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environment alpathogenic factors. Ann. Endocrinol. 2018 Dec;79(6):599-607.
6. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. AnnSurgOncol. 2012;19:217–24.
7. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. AnnSurgOncol 2009;16:614–22.
8. Wang S, Zhang Z, Fang F, Gao X, Sun W, Liu H. The neutrophil/lymphocyte ratio is an independent prognostic indicator in patients with bone metastasis. OncolLett. 2011;2:735–40.
9. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzis G, Seretis F, Lagoudianakis E, Dimitrakopoulos G. The significance of neutrophil/lymphocyte ratioas a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. Am J Surg. 2013;205:691–6.
10. Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. Oncotarget. 2017;8(1):1023–30.
11. Prodromidou A, Andreakos P, Kazakos C, Vlachos DE, Perrea D, Pergialiotis V. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. InflammRes. 2017;66(6):467–75.
12. Idil Soylu A, Arikan Cortcu S, Uzunkaya F, Atalay YO, Bekci T, Gungor L, ve ark. The correlation of the platelet-to-lymphocyte ratio with the severity of stenosis and stroke in patients with carotid arterial disease. Vascular. 2017;25(3):299–306.
13. Zhang M, Huang XZ, Song YX, Gao P, Sun JX, Wang ZN. High platelet-to-lymphocyte ratio predicts poor prognosis and clinicopathological characteristics in patients with breast cancer: a meta-analysis. BiomedResInt. 2017;9503025.
14. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. Int. Arch. Med 2012; 5(1):2.
15. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M ve ark. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. ClinApplThrombHemost. 2014;20:159-63.
16. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. MedHypotheses 2006;67:768-73.
17. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, ve ark. Platelet-to-lymphocyte ratio beter predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. HemodialInt 2013;17:391-6.
18. Pozzilli P, Carotenuto P, Delitala G. Lymphocyti traffic and homing into target tissue and the generation of endocrine autoimmunity. Clinicalendocrinology. 1994; 41:545-554.
19. Bagir GS, Haydardedeoglu, FE, Bakiner, OS, Bozkirli E, Ertorer ME. Mean Platelet Volume in Graves' disease: A Sign of Hypermetabolism Rather than Autoimmunity?. Pak. J. Med. 2017;33(4):871-875.
20. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. J LeukocytBiol 2008; 83(5): 1069–1078.
21. Turan E, Kaya A, Kulaksızoğlu M, Kandemir B, Erayman İ. Neutropenia Due to Very Long Time Propylthiouracil Usage in Toxic Multinodular Goiter. Turk J EndocrinolMetab 2016;20:16-18.
22. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. 2006 Dec;155(6):783-6.
23. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. FutureOncol. 2010; 6(1):149-163.
24. Bayir O, Karagoz T, Ocal B, Cakal E, Saylam G, Korkmaz MH. Predictive role of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in thyroid nodules with cytological diagnosis of "undetermined significance" and "suspicious for malignancy". ENT Updates 2017;7(1):28-32.
25. Kim SM, Kim EH, Kim BH, Kim JH, Park SB, Nam YJ, et al. Association of the Preoperative Neutrophil-to-ymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological Characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. Endocrinol. Metab. (Seoul), 2015;30(4):494-501.
26. Han S.W.,Kang S.Y., Kim S.K.,Youn H.J.,Jung S.H. Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma. Korean J. Endocr. Surg. 2014;14:184-189.
27. Turan E. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and hematologic parameters in patients with Graves' disease. Bratisl. Lekarskelisty. 2019;120(6):476–480.
28. Dağdeviren M, Akkan T, Yapar D, Karakaya S, Dağdeviren T, Ertuğrul D, ve ark. Can neutrophil/lymphocyte ratio be used as an indicator of inflammation in patients with hyperthyroidism?. J Med Biochem. 2019; 38:1-6.
29. Eakin DL, Peake RL, Weiss GB. Effect of therapy on theneutropenia of hyperthyroidism. South. Med. J. 1983;76(3):335–337, 340.
30. Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease. Clin. Endocrinol. 2016;85(6);949–953.
31. Van der Weerd K, Van Hagen PM, Schrijver B, Kwekkeboom DJ, De Herder, WW, Ten Broek MR. et al. The peripheral blood compartment in patients with Graves' disease: activated T lymphocytes and increased transitional and pre-naive mature B lymphocytes. Clin. Exp. Immunol. 2013;174(2):256–264.
32. Peng Y, Qi Y, Huang F, Chen X, Zhou Y, Ye L, et al. Down-regulated resistin level in consequence of decreased neutrophi counts in untreated Grave'sdisease. Onco target 2016;7(48):78680–78687.
33. Klatka M, Grywalska E, Surdacka A, Tarach J, Klatka J, Rolinski J. Peripheral blood lymphocyte apoptosis and its relationship with thyroid function tests in adolescents with hyperthyroidism due to Graves' disease. ArchMedSci 2012;8(5):865–873.
34. Kim M, Kim BH, Jang MH, Kim JM, Kim EH, Jeon YK, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with relapse in Graves' disease after antithyroid drug therapy. Endocrine. 2020 Feb;67(2):406-411.
35. Ford HC, Carter JM. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis. Postgrad. Med. J. 1988; 64(756):735–742.
36. Hegazi M, Kumar R, Bitar Z, Ibrahim E. Pancytopenia related to Graves' disease. AnnSaudiMed 2008;28:48-9.

Research Article / Araştırma Makalesi

Expression Analysis in the Transcription Level of PTGS2, CALR, MAGE-A3 Genes in Non-Small Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde PTGS2, CALR, MAGE-A3 Genlerinin Transkripsiyon Düzeyinde İfade Analizi

Büşra KÖSE [1], Süreyya BOZKURT [2]

1 Biochemistry and Molecular Biology, Institute of Health Sciences, Acibadem Mehmet Ali Aydinlar University, Istanbul, Turkey
2 Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Istinye University, Istanbul, Turkey

Abstract

Background: In lung cancer, expression changes in genes that indirectly trigger carcinogenesis are a remarkable issue. In addition to mutations, detection of expression of genes that affect cell division, apoptosis, invasion and cell migration is important for studies to develop new inhibitor or monoclonal antibody drugs. Aim of this study was to investigate the mRNA expression levels of PTGS2, CALR and MAGE-A3 genes in the A549 cell line which is modeling lung adenocarcinoma compared to the BEAS-2B cell line which is modeling healthy bronchial epithelium.
Materials and Methods: Quantitative Real-time PCR was performed to obtain the mRNA expression level changing.
Results: In the results of the study, the mRNA level expression difference in A549 cell line compared with BEAS-2B cell line 229,13-fold increase in PTGS2 gene; 4,03-fold increase in CALR gene; 3,41-fold increase in MAGE-A3 gene were observed. These three genes are known to play roles in cancer cell division, apoptosis resistance, invasion, and angiogenesis.
Conclusions: As a result of this study, these three genes are thought to have jointly effect on the NF-κB signaling pathway. It may be beneficial to investigate on protein level for these three genes to illuminate at this point.

Key Words: Lung Cancer, PTGS2 gene, CALR gene, MAGE-A3 gene

Öz.

Amaç: Akciğer kanserinde dolaylı yoldan karsinogenezi tetikleyen genlerdeki ifade değişimleri dikkat çekici bir konudur. Mutasyonların yanı sıra hücredeki bölünme, apoptoz, invazyon ve hücre göçleri üzerinde etkili olan genlerin ifade artışının saptanması, yeni inhibitör veya monoklonal antikor ilaçları geliştirme çalışmaları için önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, akciğer adenokarsinomunu modelleyen A549 hücre dizisinde PTGS2, CALR ve MAGE-A3 genlerinin, sağlıklı bronş epitelini modelleyen BEAS-2B hücre dizisine kıyasla ilgili genlerin ifade düzeylerini araştırılmasıdır.
Materyal ve Metod: mRNA ifade seviye değişikliğini belirlemek için kantitatif Gerçek zamanlı PCR yapılmıştır.
Bulgular: Çalışmanın sonucunda, A549 hücre dizisinde mRNA ekspresyon seviye farkı, BEAS-2B hücre dizisi ile karşılaştırıldığında PTGS2 geninde 229,13 kat artış; CALR geninde 4,03 kat artış; MAGE-A3 geninde 3,41 kat artış gözlendi. Bu üç genin kanser hücresi bölünmesinde, apoptoz direncinde, invazyon ve anjiyogenezde rol oynadığı bilinmektedir.
Sonuç: Bu çalışmanın bir sonucu olarak, bu üç genin NF-κB sinyal yolu üzerinde birlikte etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu üç genin bu noktada aydınlanması için protein seviyesinde araştırma yapmak faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, PTGS2 geni, CALR geni, MAGE-A3 geni

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Süreyya BOZKURT

Istinye University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology
Maltepe Mahallesi. Edirne Çırpıcı yolu. No:9
Zeytinburnu. İstanbul, Turkey.

Tel:05373180565
e-mail:sbozkurt@istinye.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 14.02.2020

Kabul tarihi / Accepted: 15.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.689002

Bu çalışma Büşra Köse'nin "Yüksek Lisans Tezinden" üretilmiştir.

Introduction

Lung cancer is a malignant tumor with uncontrolled cell division in lung tissue. This growth usually occurs because of mutation accumulation, changes in gene expression or troubles of post-translational modifications or abnormal protein inhibition and epigenetic factors. Lung cancer can be divided into two major types based on the morphology of cells called Small cell lung carcinoma (SCLC) and non-small cell lung carcinoma (NSCLC) (1,2).

The prostaglandin endoperoxide synthase-2 (PTGS2) or cyclooxygenase-2 (COX2) gene is the key enzyme for prostaglandin biosynthesis. It converts arachidonic acid to prostaglandin-E2 (PGE2). PGE2 stimulates the activity of transcription factors in the Nuclear Factor-kappa B (NF-κB) signaling pathway that remains cellular survival. The stimulated NF-κB signaling pathway increases the transcription of the BCL2 anti-apoptotic protein, which leads to inhibition of apoptosis. Thus, abnormally increasing PTGS2 expression indirectly contributes to carcinogenesis by increasing the amount of PGE2 (3).

The calreticulin gene is localized on human chromosome 19 and codes calreticulin protein which is a chaperone protein involved in the proper folding of synthesized proteins. It is not only involved in protein processing, but also in transport. In addition, it acts as a calcium-binding agent and plays a role in maintaining intracellular calcium ion concentration (4). One of the nuclear activities of the Calreticulin (CALR) protein is that interacting with the transcription factor NF-κB signaling pathway to increase the production of pro-inflammatory cytokines. It has also been shown to induce maturation of dendritic cells. Moreover, it has been shown to support the adaptive immune response against cancer by triggering the activation of effector memory T cells and dendritic mature cell infiltration in cancer (5,6).

The MAGE-A3 gene, member 3 of the melanoma-associated antigen gene family, is localized in Xq28 and encode MAGE-A3 protein. MAGE-A3 has been identified in many tumors, including all melanomas, liver, NSCLC and hematologic cancers (NCBI, Gene ID: 4102). NSCLC has been reported to encode a protein that causes immune response in the body in testicular cancer, head and neck cancers, liver cancer, and melanomas and is associated with the NF-κB signaling pathway (7,8).

PTSG2, COX2 and MAGE-A3 genes are known to play a role in cancer cell division, apoptosis resistance, invasion, and angiogenesis. Moreover, these three genes are thought to have jointly effect on the NF-κB signaling pathway. Aim of this study was to determine and compare the expression of PTGS2, CALR, and MAGE-A3 genes at transcription levels in the A549 lung epithelial squamous cell adenocarcinoma cancer cell line and the BEAS-2B healthy bronchial epithelium cell line.

Materials and Methods

Cell Culture

In this study, A549 human lung epithelial squamous cell adenocarcinoma and BEAS-2B human lung bronchial epithelial cell lines were used. They were purchased from American Type Tissue Culture Collection (ATCC).

Cells were cultured in Dulbecco's modified eagle medium (DMEM), supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin, 1 mM sodium pyruvate, and 6 mM glutamine at 37°C in a humidified incubator atmosphere containing 5% CO2. Cells were seeded in 175-cm2 flasks with ventilated cap at a density of 2 million cells per flask and grown until 85% cell confluency. After 24 hours, the cells were washed once with PBS and detached using trypsin–EDTA. Viable cells were counted by staining with trypan blue (all chemicals purchased from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA). The cells were pelleted at 300 ×g for 5 min and then stored at −80°C until further processed.

Reverse transcription polymerase chain reaction (RT PCR) and quantitative (q)PCR

Total RNA Kit-I was purchased from Omega Bio-tek, Inc. (Norcross, GA, USA). First-strand cDNA synthesis kit and SYBR green Real-time Quantitative PCR (RT-qPCR) kit were purchased from Qiagen, Inc. (Germantown, MD, USA). Total RNA was isolated with Total RNA isolation kit, following to produce cDNA using the first-strand cDNA synthesis kit, which were then served as templates for RT-qPCR amplification with the SYBR green qPCR kit.

The cDNA synthesis was done (65 °C, 5 min; 4 °C, 5 min; 25 °C, 10 min; 50 °C, 60 min; 85 °C, 5 min) in a 30 µL reaction mixture containing 5X Reaction buffer, 1,5 M dNTP randomized primers, 50 mM RNase inhibitor, 1,25 M DTT, 1 M RTE, and 10 uL RNA samples. The qPCR reaction was done (94 °C, 4 min; 95 °C, 30 sc; 58 °C, 30 sc; 72 °C, 30 sc; 72 °C, 10 min) in 25 µl reaction mixture containing 10 µl 2X SYBR Green with reaction buffer, 1,5 µl forward and reverse primer, 4 µl cDNA template and 4 µl ddH2O. The qPCR primers are given in Table 1. Beta-actin was amplified as an internal control. Fold changes were calculated relative to BEAS-2B cells. All experimental conditions were performed in technical triplicates.

Results

In this study, gene expression at transcription level of PTGS2, CALR, and MAGE-A3 genes in A549 cell line and BEAS-2B cell line with healthy bronchial epithelium were compared comparatively. The expression levels of PTGS2, CALR and MAGE-A3 genes were given in the A549 cell line, according to the BEAS-2B cell line, including the housekeeping gene Beta-actin in Table 2. Calculation results of Ct values and expression change rates of the studied genes can be seen in Table 2.

According to the real-time PCR analysis results, an increase in the expression level of all three genes was observed. Delta delta Ct (ΔΔCt) calculation of the results of the study showed that the expression increase rates of genes were 229,13 times in the PTGS2 gene for A549 cell line; 4,03 times in the CALR gene, and in MAGE-A3 gene, it was determined as 3.41 times. Expression fold-changes of the genes can be seen in Figure 1.

Table 1. qPCR primers

qPCR primers		
Gene Name		Primer sequences
PTGS2	Forward	ATCATTCACCAGGCAAATTGC
PTGS2	Reverse	GGCTTCAGCATAAAGCGTTTG
CALR	Forward	AAGTTCTACGGTGACGAGGAG
CALR	Reverse	GTCGATGTTCTGCTCATGTTTC
MAGEA3	Forward	AAGCCGGCCCAGGCTCGGT
MAGEA3	Reverse	GCTGGGCAATGGAGACCCAC

Table 2. Expression fold changes of the genes

	A549	BEAS-2B (control)	Delta Ct **ΔCt** (A549)	Delta Ct **ΔCt** (BEAS-2B)	Delta Delta Ct Calculation **ΔΔCt**	Expression Change 2^-**ΔΔCt**
	Average CT value	Average CT value				
Beta-Actin (house-keeping gene)	31,25	31,62				
PTSG2	17,93	26,14	13,32	5,48	-7,84	229,13
CALR	14,37	16,75	16,88	14,87	-2,01	4,03
MAGE-A3	22,78	24,92	8,47	6,70	-1,77	3,41

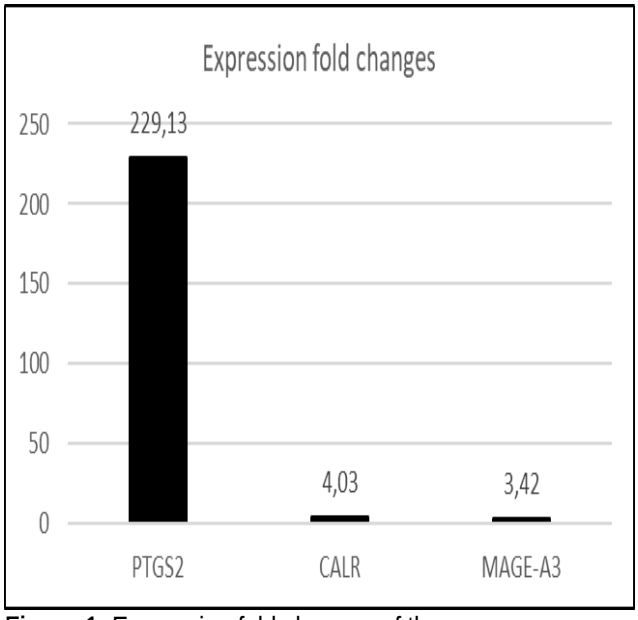


Figure 1. Expression fold changes of the genes

The analysis was carried out as a set of three replicate experiments, and the average of the three was taken for the value to be based on.

Discussion

In this study, gene expression of PTGS2, CALR and MAGE-A3 genes in the A549 cell line modeling lung adenocarcinoma and BEAS-2B cell line with healthy bronchial epithelium were compared comparatively. In the studies in the literature, it is stated that the expression of the PTGS2 gene increases in many cancerous tissues and indirectly plays a role in angiogenesis and apoptosis resistance (9,10). In addition, increased expression in lung cancer has been associated with metastasis and invasion (11,12). In this study, expression of PTGS2 gene was determined by qPCR method in NSCLC adenocarcinoma cell line A549 and healthy lung epithelial cell line BEAS-2B. Accordingly, in accordance with the results of previous studies in the literature, 229.13 fold increase in expression of PTGS2 gene was detected in NSCLC A549 cell line compared to BEAS-2B, which is a healthy lung epithelial cell line. Similarly, in 2014, Li and his team found that PTGS2 expression was very high in the A549 cell line. In this study, butein substance obtained from Rhus verniciflua and Butea monosperma plants, whose secondary metabolites are used in traditional treatments in China, was used as PTGS2 inhibitor. Butein treatment has been shown to reduce PTGS2 mRNA and protein levels and promote cells to apoptosis (13). In our study, the other gene with high expression level in A549, which is the NSCLC adenocarcinoma cell line, is the CALR gene. Expression of the CALR gene was found to be 4.03 fold increased compared to the healthy lung cell line BEAS-2B. There are studies that have been suggested to play a role in the control of CALR protein, immune response, wound healing, cell growth and division, cell migration, cell adhesion and apoptosis. (14). In addition, there are study results showing that CALR protein plays an anticancer role in the immune response and the increase in expression in cancer cells gives the cells apoptosis resistance. A study conducted in China in 2012 suggested that CALR may be a biomarker for lung cancer as a result of the immunohistochemical experiment with CALR monoclonal antibody (15). Contrary to the conclusion found in our study; In a study published in Germany in 2009 by Bergner and his team, it was revealed that CALR expression decreased in lung cancer and hepatocellular cancer compared to healthy lung epithelial cells and Calcium homeostasis was very different between normal lung epithelial cells and cancerous lung cells (16). Another gene studied was MAGE-A3, and expression of the MAGE-A3 gene increased by 3.41 times in the A549 NSCLC cell line compared to the BEAS-2B cell line. A study similar to our results in the literature is a study published by Thongprasert et al. In Taiwan in 2016. In the study, MAGE-A3 expression was

found in 26% of 377 samples taken from patients with East and Southeast Asian NSCLC. (17). In a study by Chen and his friends in the USA in 2016, it was observed that the expression of MAGE-A3 in NSCLC was related to the prognosis (18). In another clinical study conducted in Belgium in 2013, a 27-month 13-dose MAGE-A3 immunotherapy was performed on 182 NSCLC patients. In patients with high MAGE-A3 expression, a 35% regression in cancer was detected with this method, which was applied in the process after the surgical approach, and it was suggested that this application was at the minimum toxicity level and it could be initiated in the third phase studies (19). MAGE-A3 protein is known as "lung cancer antigen". In the name of lung cancer treatment development studies, "MAGE-A3 vaccine" was applied in 2004. In the clinical trial applied in 122 NSCLC patients with high expression of MAGE-A3 in diagnosis and in the early stages, 33% successful responses were obtained (20).

In our study, in parallel with the studies in the literature, the expression of the MAGE-A3 gene increased by 3.41 times in A549 NSCLC cell line compared to BEAS-2B cell line. Our study results are in line with other study results in the literature.

PTGS2, CALR and MAGE-A3 genes have relationships with the NF-κB pathway. NF-κB is a transcription factor directly related to cytokine production and cell survival in the immune response. It plays a primary role in vital functions such as immunity, cellular proliferation, inflammation and apoptosis. Dysfunction is directly related to inflammation, autoimmune diseases and cancer. The increased expression of the MAGE-A3 gene is thought to lead to the immortality of the cell, keeping this signal path always open. High PTGS2 expression increases the activation of the NF-κB pathway by increasing the amount of PGE2. Increased activation NF-κB signal path triggers BCL2 transcription and creates apoptosis resistance in the cell (3). On the other hand, the CALR protein has been reported to initiate an anti-inflammatory and anti-cancer response that activates the immune response, and even acts as a kind of extracellular chaperone for the surrounding cancerous cells (21). As an example of its role in the anti-inflammatory response, it has been reported that it interacts with the NF-kinB signaling pathway to increase the production of pro-inflammatory cytokines. CALR also performs chaperone protein function via the NF-κB signal pathway (5)

Based on all this information, it can be speculated that increased expressions of PTGS2 and MAGE-A3 genes can play a role in the cancer process by interacting with the NF-κB signal pathway, by the proliferation of cancer cells and inhibition of apoptosis. In order to develop new treatment approaches in NSCLC, more studies are needed regarding PTGS2, CALR and MAGE-A3 genes and proteins, which are thought to induce carcinogenesis directly or indirectly.

Ethics Committee Approval: No ethical Approval required for cell culture study

All authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung cancer. Med Clin North Am. 2019; 103(3): 463-73.
2. Mao M, Wu Z, Chen J. MicroRNA-187-5p suppresses cancer cell progression in non-small cell lung cancer (NSCLC) through down-regulation of CYP1B1. Biochem Biophys Res Commun. 2016; 478(2): 649-55.
3. Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. Clin Immunol Immunopathol. 2006; 119(3): 229-40.
4. Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, Van Duyn, LB, Greives MR, Naylor SM, et al. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease. FASEB J.2010; 24(3): 665-83.
5. Bajor A, Tischer S, Figueiredo C, Wittmann M, Immenschuh S, Blasczyk R, et al., Modulatory role of calreticulin as chaperokine for dendritic cell-based immunotherapy. Clin Exp Immunol.2011;165(2): 220-34.
6. Fucikova J, Becht E, Iribarren K, Goc J, Remark R, Damotte D, et al., Calreticulin Expression in Human Non–Small Cell Lung Cancers Correlates with Increased Accumulation of Antitumor Immune Cells and Favorable Prognosis. Cancer Res. 2016;76(7):1746-56.
7. The Human Protein Atlas. MAGE family member A3. Available from https://www.proteinatlas.org/ENSG00000221867-MAGEA3/pathology.
8. Lu YC, Parker LL, Lu T, Zheng Z, Toomey MA, White D E, et al., Treatment of patients with metastatic cancer using a major histocompatibility complex class II-restricted T-cell receptor targeting the cancer germline antigen MAGE-A3. J Clin Oncol. 2017; 35(29): 3322-29.
9. Daniel TO, Liu H, Morrow JD, Crews BC, Marnett LJ. Thromboxane A2 is a mediator of cyclooxygenase-2-dependent endothelial migration and angiogenesis. Cancer Res. 1999; 59(18): 4574-77.
10. Dempke W, Rie C, Grothey A, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy?. J Cancer Res Clin Oncol.2001; 127(7): 411-17.
11. Hida T, Yatabe Y, Achiwa H, Muramatsu H, Kozaki KI, Nakamura S, et al., Increased expression of cyclooxygenase 2 occurs frequently in human lung cancers, specifically in adenocarcinomas. Cancer Res. 1998; 58(17): 3761-64.
12. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimäki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. Cancer Res. 1998; 58(22):4997-01.
13. Li Y, Ma, C, Qian M, Wen Z, Jing H, Qianet D, et al., Butein induces cell apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 expression in A549 lung cancer cells. Mol Med Rep.2 014; 9(2): 763-67.
14. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al., Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med. 2013; 369(25): 2379-90.
15. Lu YC, Weng WC, Lee H. Functional roles of calreticulin in cancer biology. Biomed Res Int. 2015; 32:1-9.
16. Bergner A, Kellner J, Tufman A, Huber R. Endoplasmic reticulum Ca 2+-homeostasis is altered in small and non-small cell lung cancer cell lines. J Exp Clin Cancer Res.2009; Feb 24;28:25.
17. Thongprasert S, Yang PC, Lee JS, Soo R, Gruselle O, Myo A, et al., The prevalence of expression of MAGE-A3 and PRAME tumor antigens in East and South East Asian non-small cell lung cancer patients. Lung Cancer.2016; 101:137-44.
18. Chen X, Wang L, Liu J, Huang L, Yang, Gao Q, Malinowski W, et al., Expression and prognostic relevance of MAGE-A3 and MAGE-C2 in non-small cell lung cancer. Oncol Lett. 2017; 13(3): 1609-18.
19. Vansteenkiste J, Zielinski M, Linder A, Dahabreh J, Gonzalez E E,

et al., Adjuvant MAGE-A3 immunotherapy in resected non–small-cell lung cancer: phase II randomized study results. J Clin Oncol.2013; 31(19):2396-03.
20. Raez LE, Fein S, Podack ER. Lung cancer immunotherapy. Clin Med Res 2005; 3(4): 221-28.
21. Clarke C, Smyth MJ. Calreticulin exposure increases cancer immunogenicity. Nat Biotechnol. 2007; 25(2): 192-93.

Research Article / Araştırma Makalesi

Inguinal Hernia Repair with Progrip™ Mesh Under Local Anesthesia in High-Risk Elderly Patients

Yüksek Riskli Yaşlı Hastalarda Lokal Anestezi Altında Progrip™ Yama ile Kasık Fıtığı Onarımı

Mehmet BAYRAK [1], Ahmet BÜLBÜL [2], Yasemin ALTINTAŞ [3] Ömer ALABAZ [1]

1 Department of General Surgery, Ortadogu Hospital , Adana , Turkey
2 Department of Anaesthesiology and Reanimation, Ortadogu Hospital , Adana , Turkey
3 Department of Radiology, Ortadogu Hospital , Adana , Turkey
4 Cukurova University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Adana , Turkey

Abstract

Background: Inguinal hernia operation is one of the most common operations in the world and in our country. A wide variety of operation types are available. In elderly patients with high risk and / or comorbid comorbidity, inguinal hernia repair is a good option under local anesthesia. The aim of this study is to demonstrate the reliability and effectiveness of open inguinal hernia surgery using ProGrip (Parietex) patch in high-risk elderly patients under local anesthesia.
Materials and Methods: The results of 160 patients who underwent inguinal hernia surgery using Parietex ProGrip mesh between January 2014 and March 2018 were retrospectively reviewed. Local anesthesia was administered by anesthesiology expert with using a mixture of 20 mg/ml lidocaine + 0.0125 mg / mL epinephrine, 2% prilocaine, 0.5% bupivacaine and saline. Preoperative ultrasonography was performed to assess the type of inguinal hernia, and Gilbert was the preferred classification method. The operative and mesh application times, postoperative recurrence of hernia and health status, along with follow-ups were statistically evaluated.
Results: In the present study, 160 patients had a mean ± standard deviation (SD) age of 73.6 ± 3.4 y. Most were diagnosed with Gilbert type 2 (n = 42; 26.3%) and type 3 (n = 49; 30.6%) inguinal hernias; all were ASA Grade 3 (n = 83; 51.9%) or Grade 4 (n = 77; 48.1%). The mean ± SD operative and mesh application times were 30.0 ± 3.8 min and 1.18 ± 0.6 min, respectively. No anesthesia-related side effects or treatment-related mortalities were observed. No readmission, systemic complication, postoperative recurrence or death occurred during the 6-month follow-up period. Postoperative seroma was observed in 6 patients and confirmed by a radiologist via ultrasonography. The pain visual analog scale (VAS) score decreased significantly and the health VAS score increased significantly over time (p=0.0001 for both).
Conclusions: Open inguinal hernia surgery performed using a self-adhesive Parietex ProGrip mesh under local anesthesia is a safe and effective treatment option for high-risk elderly patients.

Key Words: Inguinal hernia, Local anesthesia, Comorbidities

Öz.

Amaç: Kasık fıtığı operasyonu dünyada ve ülkemizde en sık görülen operasyonlardan biridir. Çok çeşitli operasyon tipleri mevcuttur. Yüksek riskli ve/veya eşlik eden komorbite taşıyan yaşlı hastalarda, lokal anestezi altında inguinal herni onarımı iyi bir seçenektir. Bu çalışmanın amacı, lokal anestezi altında yüksek riskli yaşlı hastalarda ProGrip (Parietex) yama kullanarak açık inguinal herni ameliyatının güvenilirliğini ve etkinliğini göstermektir.
Materyal ve Metod: Ocak 2014 - Mart 2018 tarihleri arasında ProGrip (Parietex) yama ile inguinal herni ameliyatı olan 160 hastanın sonuçları retsrospektif olarak incelendi. Anestezi tipi, anestezi uzmanı tarafından yapılan lokal anestezidir. Lokal anestezi, 20 mg / ml lidokain + 0.0125 mg / ml epinefrin,% 2 prilokain,% 0.5 bupivakain ve serum fizyolojisi karışımı kullanılarak yapıldı. Preoperatif ultrasonografi tüm hastalara radyolog tarafından inguinal herni tipini korele etmek için yapıldı ve fıtığı sınıflandırmak için Gilbert'in sınıflandırması seçildi. Operasyon zamanı , yama uygulama zamanı, ameliyat sonrası fıtık nüksü ve takip ile birlikte sağlık durumu istatistiksel olarak değerlendirildi.
Bulgular: Bu çalışmada 160 hasta, ortalama - standart sapma (SD) yaşı 73.6 ± 3.4 (65-82) idi. Kasık fıtığı hastalarının çoğuna Gilbert tip 2 (n = 42;%26,3) ve tip 3 (n = 49;% 30,6) tanısı kondu. Bu gruptaki katılımcıların tamamı ASA Grade 3 (n = 83; 51,9) veya Grade 4 (n = 77;%48,1) idi. Ortalama ± SD cerrahi süresi 30.0 ± 3.8 dk (20-45 dk) ve kendinden yapışkanlı yama uygulaması için gereken süre 0.5 dk ila 4 dk (ortalama 1.18 ± 0.6 dk) idi. Anestezi ile ilişkili yan etkiler veya tedavi ile ilişkili mortalite tespit edilmedi. Altı aylık takipte geri kabul, sistemik komplikasyon, ameliyat sonrası nüks veya ölüm görülmedi. Postoperatif seroma 6 hastada gözlendi ve radyolog tarafından ultrasonografi ile doğrulandı. Yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi), fıtık yeri, Gilbert Sınıflaması, Mesh Yerleştirme Süresi, ameliyat süresi, ASA ve postop VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
Yaş, cinsiyet, VKİ, fıtık yeri, Gilbert Sınıflaması, yama yerleştirme süresi, ameliyat süresi, ASA ve postop sağlık VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
Sağlık VAS skorunun zamanla belirgin olarak arttığı ve VAS skorunun zamanla önemli ölçüde azaldığı bulundu (p = 0,0001).
Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, kendinden yapışkanlı yama (ProGrib) kullanılarak yapılan açık kasık fıtığı ameliyatının, lokal anestezi altında yüksek riskli yaşlı hastalar için güvenilir ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kasık fıtığı, Lokal anestezi, Komorbidite

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet Bayrak
Ortadogu Hospital ,
Ziyapasa Mahallesi
67055 sokak no:1
01136 Adana/Turkey

Tel: +90 532 344 64 30
Fax: +90 322 458 54 51

e-mail:
drmehmetbayrak@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
04.01.2020

Kabul tarihi / Accepted:
20.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.670270

Introduction

Inguinal hernia repair surgery is one of the most commonly performed surgical procedures worldwide, treating over twenty million people annually (1). There exist many variations of this surgery, owing to a surgeon's specific training (2), and as such, the best method remains controversial.

A dramatic improvement in the outcome of inguinal hernia repair surgery has been observed with the Lichtenstein open herniorrhaphy procedure (3), as well as the use of local anesthesia. Many surgeons have since proceeded to use this technique, making it the gold standard (4,5); however, it is not without complications, which include longer postoperative recovery time and chronic inguinal pain (6). With regard to local anesthesia, it has been shown to have many benefits over regional and general anesthesia. Increasing experience in the administration of local anesthesia appears to be important for reducing the risk of reoperation (2).

Roughly 1-3% of patients suffer from chronic pain after inguinal hernia repair surgery (3). Although the cause of this pain after hernioplasty has not been fully elucidated, it is believed to be attributed to the type of repair technique (such as mesh fixation) and skin aggitation from different mesh types (7). In particular, heavyweight polypropylene mesh causes inflammation leading to scar tissue and mesh shrinkag (8). Therefore, using a lighter weight mesh and decreasing the degree of fixation may help prevent these unwanted side effects (9-11). To this point, self-adhesive mesh, such Parietex ProGrip, has been used with great success in repairing incisional and inguinal hernias.

The purpose of the present study was to investigate the reliability and efficacy of open inguinal hernia surgery utilizing Parietex ProGrip mesh in high-risk elderly patients under local anesthesia. Postoperative complications, hernia recurrence and chronic pain were evaluated at a 6-month follow-up.

Materials and Methods

This was a retrospective study (n=160) that assessed outcomes from open inguinal hernia repair surgery using Parietex ProGrip self-adhesive mesh between January 2014 and March 2018. Individuals with a unilateral or bilateral inguinal hernia and over 65 years of age were eligible for the study. If an individual had an incarcerated femoral hernia, a scrotal hernia, or had undergone a laparoscopic inguinal hernia operation or emergency surgery, they were excluded from the study. The clinical ethics board with the Faculty of Medicine at Cukurova University (reference no:94 6 December 2019) approved the study.

Parietex ProGrip is a self-adhesive mesh, made of polylactic acid (PLA) microgrips and monofilament polyester, that enables instant fixation for safer surgeries. PLA microgrips allow surgeons to deploy the mesh in <1 min and without the need for extra fixation (12). In this study, surgeries were carried out using the 12 x 8 cm Parietex ProGrip meshes (PP1208DL/DR), placing them over the transversalis fascia and behind the spermatic cord surrounding the myopectineal orifice (Figure 1).

Local anesthesia was administered as described by Wantz, using a mixture of 20 mg/mL lidocaine + 0.0125 mg/mL epinephrine, 2% prilocaine, 0.5% bupivacaine, and serum physiology (13). Open inguinal hernia repair surgery was carried out by an experienced surgeon following the Lichtenstein method, as describeded by Amid (14,15). Preoperative ultrasonography was performed by a radiologist to assess the type of inguinal hernia. Cases were classified according to the Gilbert system (16,17), and categorized by the American Society of Anesthesiologists' (ASA) method to assess comorbidities existing before operation (18). Follow-up was carried out by the surgeon at day one and seven, and month one and six month after the operation. Outcome criteria involved operative and mesh application times, hernia recurrence after surgery, and health status. Preoperative and postoperative pain and health were evaluated utilizing a pain visual analog scale (VAS) and a health VAS, respectively, with endpoints ranging for the former from 0 to 10 (0 being pain-free, 10 being the most intense pain) and endpoints ranging for the latter from 0 to 100 (0 being worst conceivable condition, 10 being best conceivable condition) (19,20).

Results

Table 1 shows there were 160 patients with a mean ± standard deviation (SD) age of 73.6 ± 3.4 (65-82) y, 44 (27.5%) being female and 116 (72.5%) being male. Most were diagnosed with Gilbert type 2 (n=42; 26.3%) and type 3 (n=49; 30.6%). All the participants were ASA Grade 3 (n=83; 51.9%) or Grade 4 (n=77; 48.1%).

Table 2 shows the mean ± SD surgical time was 30.0 ± 3.8 (20-45) min, and the time required for the self-adhesive mesh application was 1.18 ± 0.6 (0.5-4) min. Anesthesia-associated side effects or treatment-associated mortalities were not detected. Follow-up at 6 months revealed no readmission, systemic complications, postoperative recurrence or death. Postoperative seroma was observed in six patients and confirmed by the radiologist via ultrasonography; three patients had seromas evacuated under ultrasound guidance, and three had seromas spontaneously resorb. A postoperative wound infection developed in one patient and urinary tract infections developed in five patients, though these subsided after treatment.

Tables 3-4 and Figures 2-3 detail the postoperative health status, pain at day one and seven, and month one and sixth during the follow-up period. The mean ± SD pain VAS score decreased from 3.5 ± 0.8 on day one to 0.07 ± 0.2 at month 6. The mean ± SD health VAS score increased from 53.9 ± 3.9 on day one to 96.1 ± 2.1 at month 6. All 160 participants attained good health and reported

mild/painless quality of life at one-month follow-up. The pain VAS score decreased significantly and the health VAS score increased significantly over time (p = 0.0001 for both). There was no significant association between preoperative VAS scores and postoperative day one VAS scores (p = 0.066), nor were there any associations between age, gender, body mass index, hernia location, Gilbert classification, mesh placement time, operation time, ASA and postoperation pain and health VAS scores.

Table 1. Patients Demographics and Operational Details

	n	%
Sex		
Female	44	27,5
Male	116	72,5
Age(y)*	73.6± 3.4	(65-82)
BMI(kg/m2)*	30.7± 2.0	(23-35)
Gillbert Classification		
1	21	13.1
2	42	26.3
3	49	30.6
4	23	14.4
5	18	11.3
6	7	4.4
ASA		
3	83	51.9
4	77	48.1
Operation Time(min)*	30.0± 3.8	(20-45)
Meshh Placament Time(min)*	1.18± 0.6	(0.5-4.0)
Duration of Hospital Stay(hour)*	22.07± 4.5	(12-48)

** mean±SD(range);*
ASA=American Society of Anesthegiologists;BMI=body mass index; SD=standert deviation

Table 2. Postoperative Complications

	n	%
Hematoma		
No	159	99.4
Yes	1	0.6
Urinery Tract Infection		
No	155	96.9
Yes	5	3.1
Wound Infection		
No	159	99.4
Yes	1	0.6
Seroma		
No	154	96.3
Yes	6	3.8
Recurrence		
No	160	100.0

Table 3. Postoperative Health VAS Score

	Health VAS A day 1	Health VAS A day 7	Health VAS A month 1	Health VAS A month 6	p
Mean±SD	53.9±3.9	66.8±3.9	80.1±4.0	96.1±2.1	p=0.0001
Median (Min-Max)	54 (40-65)	68 (55-75)	79 (72-89)	96 (90-100)	

Discussion

An increase in information, better education, national supervision and expertise in the management of inguinal hernias will enhance consistency and ensure more successful and efficacious outcomes. All of these factors are modifiable in surgical practices, and allocation branches in subsequent outcome researches could be balanced against these acquired and demographic risk determinants (2).
Inguinal hernia repair surgeries can be performed easily with local anesthesia; however few surgeons choose this method. Administering local anesthesia confers many advantages in open repair, but the surgeon must be experienced with this method. For such operations in high-risk patients, this is a superior option because findings show that it results in a quicker recovery time than general anesthesia (2,21). In the present study, postoperative hospital stay was 22.07 ± 4.5 h.

Table 4. Preoperative and Postoperative VAS Score

	Preoperative VAS	Postoperative VAS day 1	Postoperative VAS day 7	Postoperative VAS month 1	Postoperative VAS month 6	p
Mean±SD	3.3±1.4	3.5±0.8	1.7±0.7	0.44±0.6	0.07±0.2	p=0.0001
Median (Min-Max)	3 (0-8)	3 (2-5)	2 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-1)	

Side effects of spinal anesthesia such as urinary tract retention, hypotension and bradycardia are well known. In high-risk patients treated under general anesthesia, complications often include urinary retention, arrhythmia, respiratory depression, bronchoconstriction and the need for postoperative mechanical ventilation. Notably, the incidence of urinary retention after inguinal hernia repair surgery can range from 1-20%, and the reason for this condition is generally due to the usage of general and spinal anesthesia (2). In our study, urinary tract retention was not observed in any patients.

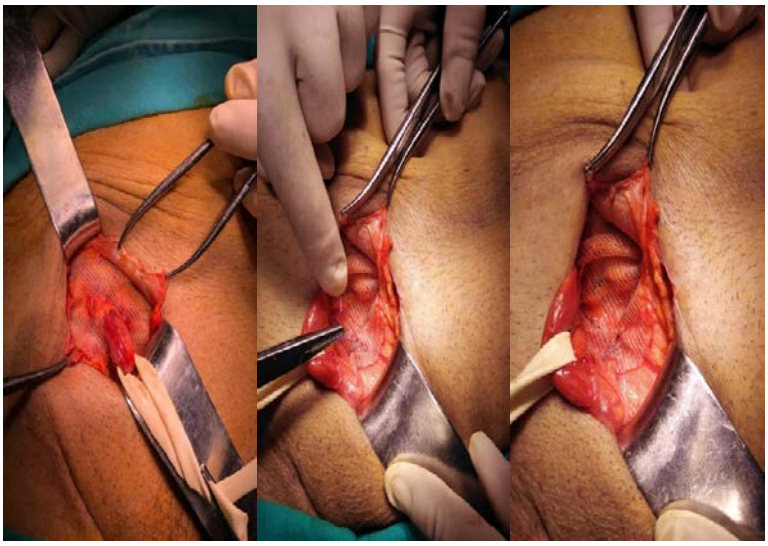


Figure 1. Appearance of Mesh Placement
The mesh settle down to the tissue with the micro-grips promptly and not requesting any additional fixation.

Parietex ProGrip mesh is promising adhesive because it is attached suture-free, minimizing the risk of nerve injury and protecting anatomical frameworks. Furthermore, the resorbable PLA micro holdings of the mesh are largely blind which impending injury to enclosing tissues (22). Repeatedly shifting the mesh placement can decrease adhesion to tissues and raise the risk of mesh displacement or emigration, yes with using Parietex ProGrip – whose mesh is doubled over the long axle – the mesh field is reduced, facilitating a better positioning of the mesh. Furthermore, this technique can prevent mesh dislocation or emigration, which may be rooted in postoperative chronic pain and hernia recurrence.

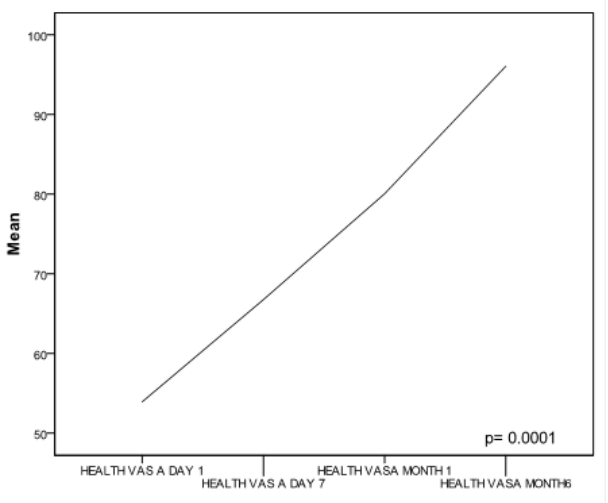


Figure 2. Postoperative Health VAS Score

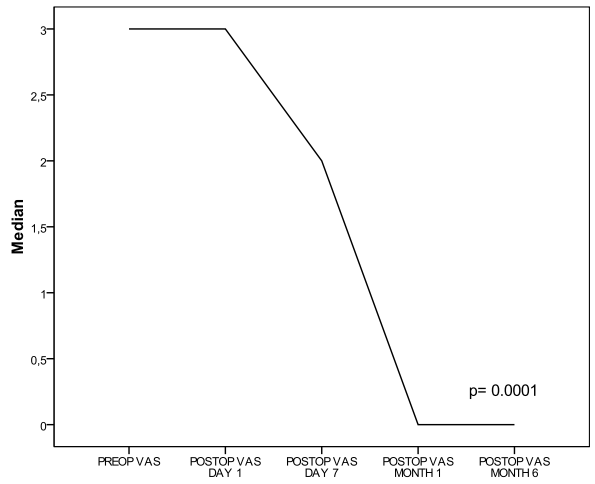


Figure 3. Preoperative and Postoperative VAS Score

Pioneering research on the usage of a self-adhesive Parietene ProGrip mesh (polypropylene with wide pores and absorbable PLA microgrids) has reported less pain on the postoperative day one in contrast to the usage of other wide porous non-gripping polypropylene mesh (23). Additionally, in an investigation consisting of 557 males receiving open hernia repair surgery followed by suture fixing or self-adhesive ProGrip mesh, findings showed that initial postoperative pain scales were lower in patients who had received the self-adhesive mesh over the sutures: mean pain VAS (0–150) score at baseline was +1.3 and +8.6, respectively, at discharge (p=0.033), and mean operative pain VAS score at baseline was +4.2 and +9.7 respectively, on day seven (p=0.027) (24). In our study, pain was minimal on the first postoperative day. The pain VAS score was found to decrease significantly over time, whereas the health VAS score was found to increase significantly over time.

A few studies have reported shorter surgical times without suture mesh fixing. Two in particular evaluated self-gripping meshes with suture fixing and revealed 9 min (p=0.01) and 12 min (p=0.008) reductions in mean surgical times (23,25). In our study, the operation time and mesh placement time were 30.0 ± 3.8 and 1.18 ± 0.6 min, respectively. Indeed, the self-adhesive mesh ensures the benefit of achieving repair without the use of any sutures, and as such, all patients declared no or minimal pain and good health at the one-month follow-up.

Conclusion

The outcomes from this study show that inguinal hernia repair surgery using the Lichtenstein method with self-adhesive mesh is a reliable and effective method for high-risk elderly patients under local anesthesia.

Ethical Approval: This study was approved by the Institutional Review Ethics Committee at Cukurova University. (Ethics Commitee reference number: 94 and date 6 December, 2019).

Conflict of Interest

The authors declare that there is no financial support and there is no conflict of interest

The authors thank Enago – https://www.enago.com.tr/ceviri/ for their assistance in manuscript translation and editing.

Abbreviations
PLA: Polylactic acid
ASA: American Society of Anesthesiologists
VAS: Visual analog score
BMI: Body mass index

References

1. Kingsnorth A, LeBlanc K . Hernias: inguinal and incisional. Lancet. 2003;362(9395):1561-71
2. HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. Hernia. 2018;22(1):1-165.
3. Liem M, van Vroonhoven TJ. Laparoscopic inguinal hernia repair. Br J Surg. 1996;83(9):1197-1204.
4. Simons MP, Aufenacker T, Bay-Nielsen M, Bouillot JL, Campanelli G,

Conze J, et al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia. 2009;13(4):343-403.
5. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. Lancet. 2003;362:1561-1571.
6. Douek M, Smith G, Oshowo A, Stoker DL, Wellwood JM. Prospective randomised controlled trial of laparoscopic versus open inguinal hernia mesh repair: five year follow up. BMJ. 2003;326(7397):1012-13.
7. Kingsnorth A, Gingell-Littlejohn M, Nienhuijs S, Schüle S, Appel P, Ziprin P, et al. Randomized controlled multicenter international clinical trial of self-gripping Parietex™ ProGrip™ polyester mesh versus lightweight polypropylene mesh in open inguinal hernia repair: interim results at 3 months. Hernia. 2012;16(3):287-94..
8. Gonzalez R, Fugate K, McClusky D 3rd, Ritter EM, Lederman A, Dillehay D, et al. Relationship between tissue ingrowth and mesh contraction. World J Surg. 2005;29(8):1038-43.
9. Bringman S, Heikkinen TJ, Wollert S, Osterberg J, Smedberg S, Granlund H, et al. Early results of a single-blinded, randomized, controlled, Internet-based multicenter trial comparing Prolene and Vypro II mesh in Lichtenstein hernioplasty. Hernia. 2004;8(2):127-34.
10. Bringman S, Wollert S, Osterberg J, Smedberg S, Granlund H, Heikkinen TJ. Three-year results of a randomized clinical trial of lightweight or standard polypropylene mesh in Lichtenstein repair of primary inguinal hernia. Br J Surg. 2006;93(9):1056-9.
11. Helbling C, Schlumpf R. Sutureless Lichtenstein: first results of a prospective randomised clinical trial. Hernia. 2003;7(2):80-4.
12. Medtronic.com [homepage on the Internet]. ProGrip™ Laparoscopic Self-Fixating Mesh http:// surgical. covidien.com/products/hernia-repair/progriplaparoscopic-self-fixating-mesh. Available from: www.medtronic.com
13.Wantz GE. Atlas of hernia surgery, 1st edn. New York: Raven Press, 1991:17-23.
14. Lichtenstein IL, Shulman AG, Amid PK, Montllor MM. The tension-free hernioplasty. Am J Surg. 198;157(2):188-93.
15. Amid PK. Lichtenstein tension-free hernioplasty: its inception, evolution, and principles. Hernia. 2004;8(1):1-7.
16. Gilbert AI. An anatomic and functional classification for the diagnosis and treatment of inguinal hernia. Am J Surg. 1989;157(3):331-3.
17. Gilbert AL. Prosthetic adjuvants to groin hernia repair: a classification of inguinal hernias. Contemp Surg. 1988;32:28-35.
18. Sanjay P, Jones P, Woodward A. Inguinal hernia repair: are ASA grades 3 and 4 patients suitable for day case hernia repair? Hernia. 2006;10(4):299-302.
19. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. Psychol Med. 1988;18(4):1007-19.
20. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
21. Bittner R, Montgomery MA, Arregui E. Update of guidelines on laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal hernia (International Endohernia Society). Surg Endosc Other Interv Tech. 2015; 29(2):289–321.
22. Kingsnorth A, Gingell-Littlejohn M, Nienhuijs S, Schüle S, Appel P , et al. Randomized controlled multicenter international clinical trial of self-gripping Parietex- ProGrip- polyester mesh versus lightweight polypropylene mesh in open inguinal hernia repair: interim results at 3 months. Hernia. 2012;16: 287-294.
23. Kapischke M, Schulze H, Caliebe A. Self-fixating mesh for the Lichtenstein Procedure--a prestudy. Langenbecks Arch Surg. 2010;395(4):317-22.
24. Sanders DL, Nienhuijs S, Ziprin P, Miserez M, Gingell-Littlejohn M, Smeds S. Randomized clinical trial comparing self-gripping mesh with suture fixation of lightweight polypropylene mesh in open inguinal hernia repair. Br J Surg.2014; 101(11):1373–1382.
25. Pierides G, Scheinin T, Remes V, Hermunen K, Vironen J. Randomized comparison of self-fixating and sutured mesh in open inguinal hernia repair. Br J Surg. 2012; 99(5):630–636.

Research Article / Araştırma Makalesi

Organ Damage In Penetrating Injuries

Penetran Yaralanmalarda Organ Hasarı

Levent ŞAHİN [1], Turgut DOLANBAY [1], Murat Aras [1]

1 Kafkas University Medical School, Department of Emergency Medicine, Kars, Turkey

Abstract

Background: Trauma and injuries are the most common reasons for presenting to emergency services. The aim of the present study was to comprehensively evaluate the injuries from gunshot and penetrating objects presented to the emergency department of Kafkas University Medical School Research Hospital along with the organ(s) effected and the degree of injury. It is crucial to determine the nature of the injury and the condition of the effected organ in order to refer the patients to the relevant branch for effective treatment.
Materials and Methods: In this study, a total of 73 cases who were admitted between the years of 2017-2019 were examined retrospectively. For statistical analysis, a Windows-compatible IBM SPSS 20.0 package program was used. Results are expressed as mean ± standard deviation.
Results: About 68 of them were male and 5 were female. The mean age was 33.85 and a majority of patients were comparatively young. Consultation was requested for about 44 patients. 44 patients were consulted by the relevant departments to determine and treat the condition of the injury and the condition in the organ it damaged. Six patients died due to gunshot wounds and one patient died due to sharp object-based injury.
Conclusions: These studies will contribute to the development of new strategies to solve the social problem of individual armament. Because of the high mortality rate in penetrating injuries, patients should be diagnosed quickly and the necessary treatment should be initiated immediately.

Key Words: Penetrating injuries, Emergency department

Öz.

Amaç: Travma ve yaralanmaya bağlı hasarlar, acil servislere en sık başvuru nedenlerini oluşturur. Bu çalışmada amacımız Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran ateşli silah ve delici kesici alet yaralanmalı olguları incelemek, hangi organların ne şekilde yaralandığını, yaralanan organ hasarının morbidite ve mortalite üzerine etkilerini araştırmaktır.
Materyal ve Metod: Çalışmada 2017-2019 yılları arasında başvuran 73 vaka retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analiz için Windows uyumlu bir IBM SPSS 20.0 paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi.
Bulgular: Bu hastaların 68'i erkek, 5'i ise kadın hasta idi. Yaş ortalaması 33.85 olup, çoğunluğu genç hastaydı. Yaralanmanın türü ve hasar verdiği organdaki durumun tespit ve tedavisi için 44 hastaya ilgili bölümler tarafınca konsültasyon istendi. Ateşli silah yaralanmalarına bağlı 6 hasta exitus olurken ,1 hasta da delici ve kesici alet yaralanmasına bağlı exitus olmuştur.
Sonuç: Bu çalışmalar, bireysel silahlanmanın sosyal sorununu çözmek için yeni stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır. Penetran yaralanmalarda yüksek mortalite oranı nedeniyle, hastalara hızlı bir şekilde teşhis konulmalı ve gerekli tedaviye derhal başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Penetran yaralanmalar, Acil servis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Levent ŞAHİN

Kafkas University Medical School, Department of Emergency Medicine, Kafkas University Health Research and Application Hospital, 36100, Kars, Turkey
Tel: +90 5531838665
e-mail: levsahin44@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 20.12.2019

Kabul tarihi / Accepted: 08.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.662280

Introduction

Trauma is the most common cause of death among young adults. The traumatic cases are divided into two groups as blunt and penetrating trauma cases. Penetrating trauma cases result in high mortality and morbidity (1,2). While the most common causes of blunt injuries are traffic accidents, penetrating injuries are mostly due to the firearm injuries and sharp object injuries. Although sharp object-based penetrating injuries are three times higher than that of fire arms, the mortality is lower than firearms (3). The difference is attributed to the fact that the area affected by the sharp object injuries is smaller and the accompanying organ injuries are less. Mortality rate in firearms-based injuries is two times higher than in injuries caused by sharp objects. The risk of injury to abdominal organs is higher in sharp objects compared to firearms (4).

A very high proportion of penetrating injuries are caused by firearms and other type of weapons where they could be eliminated or reduced based on the effective juristic measures or law enforcement. In order to implement such measures, the nature and the incidence of the cases should be comprehensively evaluated (5,6).

In this study, it was aimed;

(i) to determine the most common body localizations,

(ii) morbidity and mortality rates in penetrating injuries,

(iii) to determine the demographic data of patients with penetrating trauma, and

(iv) to compare the prevalence of sharp objects-based injuries and firearm-based injuries.

Materials and Methods

Our study was accepted by the Ethics Committee of Kafkas University Faculty of Medicine on 30.10.2019 with the number 80576354-050-099/237. A total of 73 patients admitted to Kafkas University Research and Application Hospital emergency department for penetrating trauma between 2017 and 2019 were retrospectively analyzed using Hospital Information System (HIS). The low number of cases is directly proportional to the low population of Kars province where our hospital is located. Patients were evaluated for age, gender, organ injury, admission time, hospitalizing pattern (e.g. hospitalized or non-hospitalized), and mortality and morbidity. The statistical analyses program SPSS version 20 was used for statistical analyses of data. Results are expressed as mean ± standard deviation. Chi-square test or Fisher Exact test was used for comparisons of categorical data and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Our inclusion criteria were: (i) All patients of firearm-based injuries and sharp objects-based injuries who presented to the emergency department of our institution with penetrating trauma in the last 2 years and (ii) patients whose complete data including patient observation forms and forensic data records were accessible from hospital HIS. Our exclusion criteria were the cases of penetrating traumas that were not sharp objects-based injuries or firearm-based injuries.

Results

A total of 68 (93.2%) patients were male and 5 (6.8%) were female. The overall average age was 33.8±14.6, the mean age was 39.54±14.9 among patients with firearm-based injuries and was 28.61±12.4 among patients with sharp objects-based injuries. When the location of the injury is considered, 26 (35.6%) patients had thorax, abdomen, and both thoracic and abdominal injuries, 48 (65.8%) had extremity injuries, and 7 (9.6%) had head, neck and spinal injuries. Some patients had multiple organ injuries. About 52% (n = 38) of the patients had sharp objects-based injuries whereas about 48% (n = 35) had firearm-based injuries. Two (4.7%) of sharp objects-based injuries had head and /or neck injuries, one (2.6%) had heart injury, three (7.9%) had lung injury, two (5.3%) had vascular, 15 (39.5%) had upper extremity injuries, nine (23.7%) had lower extremities, four (10.5%) had non-abdominal injury, and two (5.3%) had rectum injury. Five (14.3%) of firearm-based injuries were head and/or neck injuries, four (11.4%) were lung injuries, one (2.9%) was liver injury, one (2.9%) was bowel injury, five (14.3%) were vascular injuries, 5 (14.3%) were upper extremity injuries, one (31.4%) was lower extremity injuries, and three (8.6%) were non-abdominal injuries (Table 1). A large number of the cases (n=39) reported to the emergency department between 08:00 to 16:00 hours

Table 1. Consultation request rates according to injured organs.

Location of Injury	Firearm-based injuries (33 Consultations)	Sharp object-based injuries (18 Consultations)
Head/Neck/Eye	5	1
Torax/Abdomen	14	8
Extremite/Vein	14	9

Table 2. The Final state of penetrating injuries presented to the emergency department.

Injury Type	Admission to Hospital	Discharge/Ex	Consultation request
Firearm-based injuries	7	28	26
Sharp object-based injuries	13	25	18

When all patients with thorax and intra-abdominal organ injuries were evaluated, all 10 patients were hospitalized. Eighteen patients in sharp objects-based injuries and 26 patients in firearm-based injuries were consulted. When hospitalization of the patients was examined, seven patients in firearm-based injuries and 13 patients in sharp objects-based injuries were hospitalized. A total of seven patients were accepted as exitus (ex) (Table 2). 6 of these were due to firearm-based injuries and one was due to

sharp objects-based. Two patients with head/neck, two with lungs, one with the liver and one with vascular injuries were exitus. One ex patient was received due to sharp objects-based injury occurred at the heart.

Two (4.7%) of sharp objects-based injuries occurred at head and/or neck, two (4.7%) were vascular injuries, 13 (30.9%) were at thorax and/or abdominal injuries and 25 (59.5%) were extremity injuries. On the other hand, seven (14.8%) of firearm-based injuries were head and/or neck injuries, 19 (40.4%) were thorax and/or abdominal injuries, 19 (40.4%) were extremity injuries and 2 (4.2%) were vascular injuries. Ten patients with thorax and/or abdominal injuries due to sharp object-based injuries were hospitalized (Table 1). Pearson chi-square test for the type of injury and hospitalization pattern was significant ($p < 0.005$). Consultation was requested for three patients with extremity injuries. Likewise, consultation was requested for 18 patients in sharp object-based injuries and 26 patients in firearm-based injuries. The difference in the number of consultation requests between the two groups was significant based on Fisher Exact Test ($p < 0.05$). A total of 7 patients mortality cases were observed, 6 of these were due to firearm-based injuries and a single case was due to sharp object-based injury. We also examined variations in the occurrence of injuries based on seasonal differences and time of day; however, there was no significant difference in either variable ($p > 0.05$).

Discussion

In recent years, with the increase of violence worldwide, penetrating injuries have increased considerably (7,8). Although the number of licensed weapons has decreased in the data presented in the report of the General Directorate of Security in the field of individual armament in our country, there is no definite number / percentage regarding the number of weapons such as unlicensed or shotguns since individual armament is not fully detectable (8).

In our study, the overall average age was 33.8±14.6, the mean age was 39.54±14.9 among patients with firearm-based injuries and was 28.61±12.4 among patients with sharp object-based injuries. The reason for the high average age among patients with firearm-based injuries might be due to the fact that animal husbandry is the main source of income in our region and issuance of arms permits to the livestock farmers who are usually in the middle age group. We see relatively lower incidence among younger generation largely owing to the fact that they have limited access to firearms. Furthermore, the active implementation of the village guard system in the region has further intensified the possession of firearms in the middle age group in our province.

Penetrating injuries are increasing nowadays with the increase of individual armament. The diagnostic and therapeutic approaches to these injuries vary according to the site of injury. While penetrating traumas constitute 3% of all trauma patients admitted to emergency departments in Ontario, Canada (9), it constitutes 5-6.3% in Australia and New Zealand (10). In the study conducted by Kahramansoy et al., trauma patients constitute 2% of the total patients in Turkey (11).

About 52% (n = 38) of the patients in our study had sharp objects-based injuries and 48% (n = 35) had firearm-based injuries. In the study of Çağlayan et al., the rate of sharp objects-based injuries was 70% and the rate of firearm-based injuries was 30% (12). The reason for the difference in the ratio of injury types between our study and aforementioned report could be attributed to the fact that our hospital has the third level emergency department where the patients with serious trauma are transferred by the 112-emergency services at the first examination. In our study, although a marginal increase was present in the ratio of sharp objects-based injuries compared with firearm-based injuries, the elevation was not statistically significant ($p > 0.05$).

Extremity traumas may cause vascular and nerve damage, bone fractures and amputations, albeit the mortality rate is lower than traumas in other body parts (13). Vascular traumas constitute 1-3% of all traumas (14). In our study, 2 patients with firearm-based injuries died after femoral artery injury. Two patients were admitted to the cardiovascular surgery department after injury in the thigh area. These 4 cases accounted for 5.4% of the total penetrating injuries. It corresponds to 28.5% of total fatal cases.

In the study performed by Jacob et al., the lower extremity was the most affected area in sharp object-based injuries. Of these, 16 were injured in the thigh, 13 in the chest, 5 in the neck, and 1 in the abdomen (15). In our study, 15 patients (39.4%) had the upper extremity injury including hand, wrist, arm and shoulder. Wong et al. reported that the most common site of injury in the firearm-based injury cases is the abdominal region (16). In our study, extremity injuries were most common in firearm-based injuries. We propose that the events of sharp object-based injuries and firearm-based injury in our region aimed to intimidate via injuries rather than aim or plan to kill. We believe that this is mainly due to the fact that the average age is particularly low in sharp object-based injuries and legal fears are dominant.

Thus, mortality and morbidity rates in sharp object-based injuries and firearm-based injuries were high as in other trauma types. The affected population was usually young-middle age men. Mortality was generally associated with head and large vain injuries, with a higher incidence among firearm-based injuries. These cases should be resuscitated rapidly and taken into emergency operation without delay. We also think that penetrating traumas can be reduced by increasing the level of education, increasing penal sanctions, and strict supervision of law enforcement officers.

Ethics Committee Approval: Approval was obtained at Kafkas University Faculty of Medicine Ethics Committee with the date 25.09.2019 and number 80576354-050-99 / 203.
Declaration of interest; The authors report no declarations of interest.
Financial Disclosure; No financial support was received.

References

1. Gad MA, Saber A, Farrag S, Shams ME, Ellabban GM. Incidence, patterns, and factors predicting mortality of abdominal injuries in trauma patients. North American journal of medical sciences. 2012;4(3):129.
2. Dorlac WC, DeBakey ME, Holcomb JB, Fagan SP, Kwong KL, Dorlac GR, et al. Mortality from isolated civilian penetrating extremity injury. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2005;59(1):217–222.
3. Isenhour JL, Marx J. Advances in abdominal trauma. Emergency medicine clinics of North America. 2007;25(3):713–733.
4. Aldemir M, Tacyildiz I, Girgin S. Predicting factors for mortality in the penetrating abdominal trauma. Acta Chirurgica Belgica. 2004;104(4):429–434.
5. Durkin MS, Kuhn L, Davidson LL, Laraque D, Barlow B. Epidemiology and prevention of severe assault and gun injuries to children in an urban community. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1996;41(4):667–673.
6. Efron DT, Haider A, Chang D, Haut ER, Brooke B, Cornwell EE. Alarming surge in nonsurvivable urban trauma and the case for violence prevention. Archives of Surgery. 2006;141(8):800–805.
7. Olaogun JG, Etonyeaku AC, Ige JT, Wuraola OK. Penetrating abdominal injuries in an emerging semi-urban teaching hospital. Journal of Emergency Practice and Trauma. 2020;6(1):7-12.
8. Yeter ÖB, Orhan G. Individual Armament as an Internal Security Threat: An Assessmentof Turkey's Position with Policy Alternatives. ASSAM Uluslararası Hakemli Dergi. 2019: 130-143.
9. Macpherson AK, Schull MJ. Penetrating trauma in Ontario emergency departments: a population-based study. Canadian Journal of Emergency Medicine. 2007;9(1):16–20.
10. Mitra B, Gocentas R, O'Reilly G, Cameron PA, Atkin C. Management of haemodynamically stable patients with abdominal stab wounds. Emergency Medicine Australasia. 2007;19(3):269–275.
11. Kahramansoy N, Erkol H, Kurt F, Gürbüz N, Bozgeyik M, Kıyan A. Analysis of trauma patients in a rural hospital in Turkey. Turk J Trauma Emerg Surg. 2011;17(3):231–237.
12. Çağlayan K, Çelik A, Ahmet BAL, Günerhan Y. Kars Devlet Hastanesi'nde ameliyat edilen batına penetran yaralanmalar. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2010;27(2):54–57.
13. Sadjadi J, Cureton EL, Dozier KC, Kwan RO, Victorino GP. Expedited treatment of lower extremity gunshot wounds. Journal of the American College of Surgeons. 2009;209(6):740–745.
14. Doody O, Given MF, Lyon SM. Extremities—indications and techniques for treatment of extremity vascular injuries. Injury. 2008;39(11):1295–1303.
15. Jacob AO, Boseto F, Ollapallil J. Epidemic of stab injuries: an Alice Springs dilemma. ANZ journal of surgery. 2007;77(8):621–625.
16. Wong K, Petchell J. Severe trauma caused by stabbing and firearms in metropolitan Sydney, New South Wales, Australia. ANZ journal of surgery. 2005;75(4):225–230.

Araştırma Makalesi / Research Article

Gebelikte Trombositopeni Sebebi ile İstenen Hematoloji Konsültasyonlarına Genel Bakış: Tek Merkez Deneyimi

An Overview of Hematology Consultations Due to Thrombocytopenia During Pregnancy: A Single Center Experience

Nefise Nazlı YENİGÜL [1], Ahmet Kürşad GÜNEŞ [2], Dilek BULDUM [1]

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Gebelerdeki trombositopeni kadın doğum uzmanları için hematolojik komplikasyonlar arasında belki de en tedirgin edicisidir. Doğum ve anne ölüm oranları ülke ortalamasının üzerinde olan ilimizdeki gebelerde görülen hematolojik hastalıklarla ilgili yapılmış çalışma yoktur. Bu yüzden çalışmamızda ilimizdeki kadın doğum uzmanlarının hematolojiye konsülte ettikleri trombositopenik gebelerin genel özelliklerini değerlendirmek, etyolojilerini ve insidansını belirlemek ve bu konudaki farkındalığı arttırmayı amaçladık.
Materyal ve Metod: Çalışmaya 18-44 yaş arası rutin hemogramlarında trombositopeni saptanan ve ildeki tek hematoloji polikliniğine konsülte edilen 122 gebe dahil edildi. Hastaların şu parametreleri değerlendirildi; anne yaşı, gebelik haftası, başvurudaki trombosit sayısı, kanama olup olmaması, periferik yayma sonucu konulan tanılar, uygulanan tedaviler ve ikinci basamak tedavi ihtiyacı.
Bulgular: Hastaların ortalama yaşları 26.0±4.8, gebelik haftaları 27.4±8.1, ortalama trombosit sayıları ise 79.000±52.300/mikroL idi. 65 hastaya (%53.3) gestasyonel trombositopeni, 27 hastaya (%22.1) idiyopatik trombositopenik purpura, 13 hastaya (%10.7) psödotrombositopeni, 4 (%3.3) hastaya HELLP (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı), 4 (%3.3) hastaya akut lösemi, 4 (%3.3) hastaya Bernard Soulier Sendromu, 2'şer hastaya (%1.6) dissemine intravasküler koagülopati ve megaloblastik anemi ve 1 hastaya Evans Sendromu tanısı konuldu. Konsülte edildiğinde kanaması olan 19 gebe ve kanaması olmayan 103 kadının gebelik haftaları ve trombosit sayıları ise anlamlı şekilde farklıydı (p<0.001).
Sonuç: İlimizdeki gebelerde karşılaşılan trombositopenilerin çoğu obstetrilk kaynaklı olsada, erken dönemde ciddi trombositopeni ile seyreden gebelerde hematoloji kökenli nadir hastalıklar da olabilir. Bu sebeple ilimizde erken dönemde başvuran ve ciddi trombositopenisi olan gebelerin yaşam şansını arttırmak ve tanılarının erken ve doğru bir şekilde koyulabilmesi için hızlıca hematoloji polikliniğine konsülte edilmeleri önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Trombositopeni, Gestasyonel trombositopeni, Kanama.

Abstract

Background: Thrombocytopenia in pregnant women is perhaps the most worrisome among hematologic complications for obstetricians. There are no studies on hematological diseases seen in pregnant women in our province whose birth and maternal mortality rates are above the country average. Therefore, in this study, we aimed to evaluate the general characteristics of thrombocytopenic pregnant women consulted by gynecologists in our province, to determine the etiology and incidence of thrombocytopenic pregnancies and to raise awareness on this issue.
Materials and Methods: The study included 122 pregnant women aged 18-44 years who had thrombocytopenia on routine hemograms and were referred to the only hematology outpatient clinic in the province. The following parameters of the patients were evaluated; maternal age, gestational age, platelet count on admission, presence of hemorrhage, peripheral smear diagnoses, treatments and need for second line therapy.
Results: Mean age of the patients was 26.0 ± 4.8, gestational age was 27.4 ± 8.1 and mean platelet count was 79.000 ± 52.300 / microL. 65 patients (53.3%) had gestational thrombocytopenia, 27 patients (22.1%) idiopathic thrombocytopenic purpura, 13 patients (10.7%) pseudothrombocytopenia, 4 (3.3%) patients HELLP (hemolysis, increased liver enzymes, low platelet count) Acute leukemia was diagnosed in 4 (3.3%) patients, Bernard Soulier Syndrome in 4 (3.3%), disseminated intravascular coagulation and megaloblastic anemia in 2 patients (1.6%) and Evans syndrome in 1 patient. The gestational age and platelet counts of 19 pregnant women with consultation and 103 women without bleeding were significantly different (p <0.001).
Conclusion: Although most of the thrombocytopenia encountered in pregnant women in our province is due to obstetrics, there may be rare hematologic diseases in pregnant women with severe thrombocytopenia in the early period. For this reason, it is important to consult the hematology outpatient clinic in order to increase the chances of survival of the pregnant women presenting in the early period and having severe thrombocytopenia.

Key words: Pregnancy, Thrombocytopenia, Gestational thrombocytopenia, Hemorrhage

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Nefise Nazlı YENİGÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Şanlıurfa, Türkiye
Tel: 0505-8254618
Fax: 0414 318 67 07
e-mail: drnefisenaz@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
05.11.2019

Kabul tarihi / Accepted:
21.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.642775

Giriş

Trombosit sayısının 150.000/mikroL'nin altında olması şeklinde tanımlanan trombositopeni (1), gebelikte anemiden sonra karşılaşılan en sık ikinci hematolojik hastalıktır. Gebelerdeki sıklığı %6-10 civarındadır (2) ve preeklamptik gebelerde bu oran %15'lere varabilir (3). Trombositopeni saptanan bir gebede; trombositopeninin gebelikte ortaya çıkan yeni bir hastalıktan mı, daha önce olan bir hastalığın gebelikte saptanması mı, yoksa obstetriyle ilişkili problemlere ikincil gelişen bir durumdan mı kaynaklandığı netleştirilmelidir.

Trombositopeni kadın doğum uzmanları için hematolojik komplikasyonlar arasında belkide en tedirgin edicisidir. Doğum ve anne ölüm oranları ülke ortalamasının üzerinde olan ilimizdeki gebelerde görülen hematolojik hastalıkların insidansı veya prevalansı üzerine yapılmış bir çalışma da yoktur. Bu sebeple çalışmamızda ilimizdeki kadın doğum uzmanlarının hematolojiye konsülte ettikleri trombositopenik gebelerin genel özelliklerini değerlendirmek, etyolojilerini ve insidansını belirlemek ve bu konudaki farkındalığı arttırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Ocak 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğine konsülte edilen trombositopenik gebelerde gerçekleştirildi. Bu retrospektif çalışma için Harran Üniversitesi etik kurulundan 10.12.2018 tarih ve 18/12/22 sayı ile etik kurul onayı alındı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Yaşları 18-44 yaş arası hastalardan gebeliğinin herhangi bir haftasında istenen rutin hemogramlarında trombositopeni saptanan ve ildeki tek hematoloji polikliniğine konsülte edilen gebeler dahil edildi. Herhangi bir vitamin desteği alan, vejetaryen hastalar, alkol veya sigara kullanan, trombositopeni yapabilecek ilaç kullanımı öyküsü olan (Kinidin tipi, penisilin tipi veya heparin tipi ilaçlar) ve vücut kitle indeksi (VKİ)' i 18.5 kg / m2' nin altındaki kadınlar ve mülteci olarak kampta yaşayan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Dosya ve bilgisayar üzerinden retrospektif olarak veriler tarandı. Anne yaşı, gebelik haftası, başvurudaki trombosit sayısı, kanama olup olmaması, periferik yayma sonucu konulan tanılar, uygulanan tedaviler ve ikinci basamak tedavi ihtiyacı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen 122 hastadan elde edilen veriler değerlendirildi. Hastalar herhangi bir kanama olup (19 hasta) olmamasına (103 hasta) göre gruplandırılarak demografik özellikleri, tanı ve tedavileri karşılaştırıldı. İlaveten en sık trombositopeni sebebi olan GTP ve İTP tanılı hastaların anne yaşı, gebelik haftası, trombosit sayısı ve kanama durumu da karşılaştırıldı. Çalışma grubumuzdaki gebelerin başvuru anındaki trombositopenilerinin hafif, orta ve ağır oluşuna göre konulan tanılar değerlendirildi.

Uluslararası kılavuzlara dayanarak, trombositopeni, trombosit sayısı<150.000 /mikroL olarak tanımlandı (4). Trombositopeni trombosit sayısına göre ciddi (<50.000/mikroL), orta (50.000-100.000/mikroL) ve hafif (>100.000/mikroL) olarak sınıflandırıldı (1). Hastalara hematologlar tarafından periferik yayma yapıldı. Periferik yayma ile önce trombosit sayısı doğrulandı, sonra da hastalıklara spesifik hücreler tarandı ve tanılar netleştirildi. İlaveten hemolitik anemi bulguları da olan hastalara eşlik eden Evans Sendromu tanısı için direk cooms testi istendi.

İstatistiksel analiz SPSS (versiyon 20, SPSS, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± SD ve yüzde olarak ifade edildi. Parametrik olmayan sayısal veriler için Man-Withney U testi, parametrik sayısal veriler için Student T testi uygulanmıştır. Kategorik veriler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirlenen tarihlerde hastanemiz hematoloji polikliniğine 250 tane gebe konsülte edildi ve bu hastalardan 122 tanesi çalışma kriterlerine uyuyordu.

Hematoloji konsültasyonu istenen trombositopenik gebelerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Bu hastaların ortalama yaşları 26.0±4.8 (minimum: 18, maksimum 37), polikliniğe başvurdukları gebelik haftaları ise ortalama 27.4±8.1 (minimum: 7, maksimum: 40) idi Ortalama trombosit sayıları ise 79.000±52.300/mikroL (minimum: 10.000/mikroL, maksimum: 240.000/mikroL) idi.

Tablo 1. Hematoloji konsültasyonu istenen trombositopenik gebelerin demografik özellikleri

	Ortalama±SS	Minimum	Maximum
Anne yaşı (yıl)	26.0±4.8	18.0	37.0
Gebelik haftası	27.4±8.1	7.0	40.0
Trombosit sayısı	79±52.3	1.0	240.0

Değerler ortalama ± SS olarak sunuldu. SS: standart sapma.

Tablo 2'de ise trombositopenik gebelere konulan tanılar ve uygulanan tedaviler verildi. 65 hastaya (%53.3) gestasyonel trombositopeni (GTP), 27 hastaya (%22.1) idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), 13 hastaya (%10.7) psödotrombositopeni, 4 (%3.3) hastaya HELLP (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı), 4 (%3.3) hastaya akut lösemi, 4 (%3.3) hastaya Bernard Soulier Sendromu, 2'şer hastaya (%1.6) dissemine intravasküler koagülopati (DİK) ve megaloblastik anemi ve 1 hastaya Evans Sendromu tanısı kondu. Trombosit transfüzyonu yapılan 78 (%63.9) hastanın 65 tanesi GTP tanılı idi ve tanı anında değil de, doğum öncesi ya da esnasında lüzum halinde trombosit süspansiyonu verildi. Hastaların 13'ü (%10.7) poliklinik takibine alındı, 12'sine (%9.8) intravasküler immunglobulin (İVİG) uygulandı, 7'sine (%5.7) steroid, 2'sine de B12 (%1.6) replasmanı yapıldı. HELLP tanısı konulan 4, DİK tanısı konulan 2 hasta toplamda 6 hastaya (%4.9) doğum önerildi. Beş adet İTP tanılı ve bir adet

Evans sendromu tanılı toplamda 6 hastaya (%4.9) ikinci basamak tedavi gerekti.

Tablo 2. Trombositopenik gebelere konulan tanılar ve uygulanan tedaviler

	Sayı (122)	Yüzde
Konulan tanı		
GTP	65	%53.3
İTP	27	%22.1
HELLP	4	%3.3
DİC	2	%1.6
Megaloblastik Anemi	2	%1.6
Evans Sendromu	1	%0.8
Akut Lösemi	4	%3.3
Psödotrombositopeni	13	%10.7
Bernard Soulier Sendromu	4	%3.3
Toplam	122	%100
Uygulanan tedaviler		
Takip	13	%10.7
LH Trombosit verilmesi	78	%63.9
İVİG	12	%9.8
Steroid	7	%5.7
Doğum	6	%4.9
B12	2	%1.6
Doğum+KT	1	%0.8
Terminasyon+KT	3	%2.5
Toplam	122	%100
İkinci basamak tedavi		
Yok	116	%95.1
İVİG	6	%4.9
Toplam	122	%100

Değerler sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu.GTP: gestasyonel trombositopeni, İTP: idiyopatik trombositopenik purpura, HELLP: hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı, DİK: Dissemine İntravasküler Koagulopati, İVİG: İntravasküler immunglobulin, KT: kemoterapi.

Konsülte edildiğinde kanaması olan 19 gebe ve kanaması olmayan 103 kadının yaş ortalamaları benzer iken, kanaması olan gebelerin gebelik haftaları (21.6±10.4, p: 0.013) ve trombosit sayıları (12.300 /mikroL ±8.1, p<0.001) anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 3). DİK ve Bernard Soulier tanısı konulan hastaların hepsinde, akut lösemi ve megaloblastik anemi tanısı konulan hastaların ise %50'sinde, İTP tanılı hastaların %33.3'ünde ve HELLP tanılı hastaların %25'inde kanama vardı. GTP, psödotrombositopeni ve Evans sendromu tanılı hiçbir hastada ise kanama yoktu.

Tablo 4'te GTP ve İTP hastalarının demografik özelliklerinin ve kanama durumunun karşılaştırılması yapılan hastaların anne yaşları benzerdi. GTP tanılı hastaların ortalama tanı haftası 31.6±4.2, trombosit sayısı 93.300±17.000/mikroL idi ve kanamalı gebe yoktu. İTP tanılı hastaların ise ortalama tanı haftası 20.8±6.9, trombosit sayısı 28.200±21.100/mikroL idi ve 9 tane kanamalı gebe mevcuttu.

Trombositopeninin hafif, orta ve ağır oluşuna göre tanıların sınıflandırılması Şekil 1'dedir. HELLP, DİK, megaloblastik anemi, Evans Sendromu, Bernard Soulier Sendromu ve akut lösemi tanılı hastaların %100'ünün başvuru trombositleri 50.000/mikroL'nin altında idi. İTP tanılı hastaların %70.4'ünün başvuru trombositleri 50.000 /mikroL'nin altında iken, geri kalan kısmı da 50.000-100.000/mikroL arasında idi. Toplamda hastaların %29.5'i ciddi, %44.3 orta ve %26.2'si de hafif olarak sınıflandırıldı.

Tablo 3. Kanaması olan ve olmayan gebelerin verilerinin karşılaştırılması

	Kanaması olanlar (s:19)	**Kanaması** olmayanalar (s:103)	p
Anne yaşı(yıl)	26.9±3.9	25.8±4.9	0.287
Gebelik haftası	21.6±10.4	28.4±7.2	0.013
Trombosit sayısı	12.3±8.1	91.3±47.5	<0.001
Konulan tanı			<0.001
GTP	0(%0)	65(%100)	
İTP	9(%33.3)	18 (%66.7)	
HELLP	1 (%25)	3 (%75)	
DİK	2 (%100)	0 (%0)	
Megaloblastik Anemi	1 (%50)	1 (%50)	
Evans Sendromu	0 (%0)	1 (%100)	
Akut Lösemi	2 (%50)	2 (%50)	
Psödotrombositopeni	0 (%0)	13 (%100)	
Bernard Solier Sendromu	4 (%100)	0 (%0)	
Uygulanan tedavi			<0.001
Takip	0 (%0)	13 (%100)	
LH Trombosit verilmesi	4 (%5.1)	74 (%94.9)	
İVİG	8 (66.7)	4 (%33.3)	
Steroid	1 (%14.3)	6 (%85.7)	
Doğum	3 (%50)	3 (%50)	
B12	1 (%50)	1 (%50)	
Doğum+ KT	0 (%0)	1 (%100)	
Terminasyon+ KT	2 (%66.7)	1 (%33.3)	
İkinci basamak tedavi			0.940
Yok	18 (%15.5)	98 (%84.5)	
İVİG	1 (%16.7)	5 (%83.3)	

Değerler ortalama ± SS, sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. SS: standart sapma, GTP: gestasyonel trombositopeni, İTP: idiyopatik trombositopenik purpura, HELLP: hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı, DİK: Dissemine İntravasküler Koagulopati, İVİG: İntravasküler immunglobulin, KT: kemoterapi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 4. GTP ve İTP hastalarının demografik özelliklerinin ve kanama durumunun karşılaştırılması

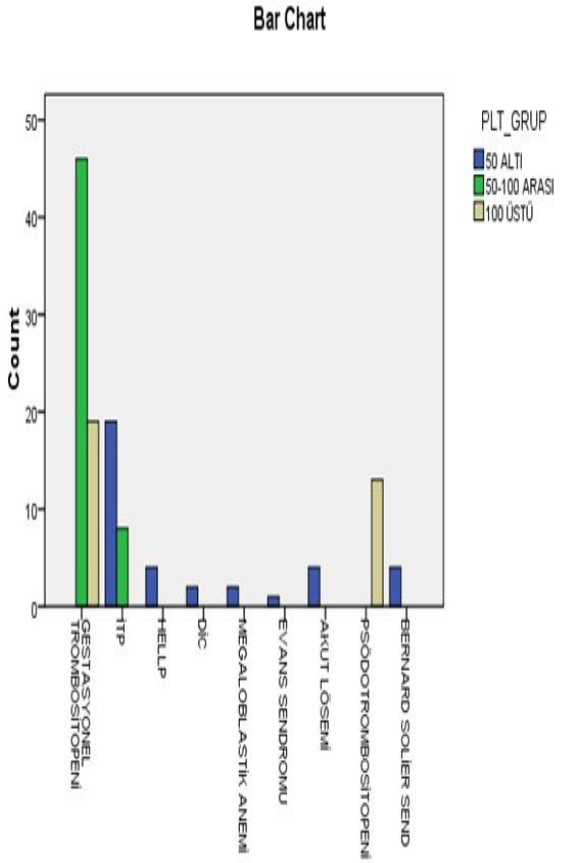
	GTP (s:65)	**İTP (s:27)**	p
Anne yaşı (yıl)	26.5±5.1	25.1±4.6	0.222
Gebelik **haftası**	31.6±4.2	20.8±6.9	<0.001
Trombosit **sayısı**	93.300±17.000	28.200±21.100	<0.001
Kanamalı hasta	0(%0)	9 (%33.3)	<0.001

Değerler ortalama ± SS, sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlıydı. SS: standart sapma, GTP: gestasyonel trombositopeni, İTP: idiyopatik trombositopenik purpu

Tartışma

İlimizdeki gebelerde en sık görülen trombositopeni nedeni GTP ve İTP'dir. Hastalar erken gebelik haftalarında, daha düşük trombosit sayısı, artmış beyaz küre sayısı, anemi, periferik yaymada atipik hücrelerin varlığıyla birlikte ve klinik olarak da kanama ile başvuruyorlar ise daha nadir görülen akut lösemi gibi tanılar da akla gelmelidir. Daha öncesine ait aile öyküsü, kanama anamnezi, trombositopeni

varlığı ya da önceden tanısı konulmuş hastalarda ise kalıtsal Bernard Soulier Sendromu'da ayırıcı tanıda önem arz etmekdir. Trombositlerin ciddi düşük olduğu gebelerde özellikle de eşlik eden immün hemolitik anemi bulguları varsa Evans Sendromu gibi nadir tanıları da akılda tutmak gerekir. HELLP Sendromu bulguları olmayan (karaciğer enzim yüksekliği, preeklampsi bulguları vs.) ve immün trombositopeni ile birlikte immün hemolitik anemisi olan hastalarda da Evans Sendromu düşünülebilir.



Şekil 1. Trombositopeninin hafif, orta ve ağır oluşuna göre tanıların sınıflandırılması
İTP: idiyopatik trombositopenik purpura, HELLP: hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı, DİK: Dissemine İntravasküler Koagulopati

GTP gebelerdeki trombositopeni vakalarının ortalama %75'ini oluşturur (5). Etyolojisi gebelikteki hemodilüsyona bağlanan bu durum, anne ve bebek için ciddi kanama veya komplikasyona sebebiyet vermez. Genellikle geç ortaya çıkar ve postpartum dönemde kendiliğinden düzelir. Tanısı trombositopeniye neden olan diğer nedenlerin ekarte edilmesi, ortaya çıkış zamanı, önceki gebeliklerde varlığı ve trombosit seviyesine göre konulmaktadır. Tanımına da uygun olacak şekilde çalışmamızdaki GTP'lerin trombosit sayıları orta seviyedeydi ve tanısı gebeliğin ileri dönemlerinde kondu. Trombositopeninin immün sebeplerinden biri olan İTP tanılı gebelerin yarıya yakını burun kanaması, hematüri veya vajinal kanama ile başvurur (6). Trombositlerin immün mekanizma ile yıkımı sonucunda ortaya çıkar. İTP gebeliğin herhangi bir döneminde gelişebilir ve sıklıkla trombosit sayıları <50.000/mikroL'dir. Tanısı gebelikte konulabileceği gibi, önceden İTP tanısı olan ve gebe kalan vakalar da gözlenebilir. Gebelikte İTP insidansı 3-4/10.000 olup, normal toplum insidansına göre 10 kat daha sıktır (7). İTP tanısı da diğer nedenlerin ekarte edilmesi, önceden İTP varlığı, trombosit sayısı ve trombositopenin ortaya çıkış haftasına göre konulmaktadır. Çalışmamızda da İTP trombositopenilerin en sık ikinci sebebi idi ve hastaların üçte birinde kanama mevcuttu. Psödotrombositopeni ise etilen diamin tetra assetik asitli (EDTA) örneklerde trombosit kümelenmesi sonucu otomatik sistemin hatalı sayım yapmasından kaynaklandığından, trombosit sayılarının periferik yayma ile doğrulanması gerekir. 2006 yılında yayınlanan 199 orta/ağır trombosit sayısına sahip gebenin (<100.000/mikroL) 201 sağlıklı gebe ile karşılaştırıldığı çalışmada, hastaların %59'unda gestasyonel trombositopeni, %11 İTP, %10 preeklampsi ve %12 HELLP sendromu tanımlanmıştır. Bizim serimizde ise GTP %53, İTP ise %10 oranında tespit edildi (8).

1948 yılında tanımlanan ve trombosit disfonksiyonu ile karakterize otozomal resesif geçişli çok nadir görülen Bernard-Soulier Sendromu ciddi trombositopeni ve kanama ile birliktedir (9). Tipik bulguları uzamış kanama zamanı, dev trombositlerin varlığı ile birlikte trombositopenidir. Genetik mutasyonlar nedeni ile trombosit yüzeyinde bulunan ve adhezyonu sağlayan glikoprotein Ib-IX kompleksinin eksikliği söz konusudur (10). Klinik olarak primer hemostaz bozukluğunun bulguları olan mukö-kütanöz kanamalar gözlemlenir. Çocukluk çağında tanı alanlarda daha çok peteşi, purpura, epistaksis ve diş eti kanamaları gözlenirken ilerleyen yaşlarda gastrointestinal kanamalar, post-operatif kanama ve menometroraji ile prezente olabilir (10). Taradığımız kadarı ile dünyada 18 yaş üzeri toplam 30 adet gebe mevcutken (11), bizim çalışmamızda 9-22 hafta arası tanı alan 4 adet Bernard-Soulier Sendromlu gebe mevcuttu ve dördünde de trombosit sayısı 35.000/L altındaydı ve hastaların kanaması mevcuttu. Bu hastalardan sadece biri vajinal kanama ile acile başvurdu. İki hasta mukozal kanama (diş eti ve burun kanaması) ile, bir tanesi de rektal kanama ile başvurdu. Trombosit transfüzyonu ile semptomatik tedavi uygulanan bu hastalığın görülme sıklığı, bölgedeki akraba evliliklerinin yaygın olmasına bağlanabilir. Doğum oranlarının yüksek olduğu ve evde doğumların da sıkça gerçekleştiği bu bölgede, hematolojiye ulaşamamış hatta belki tanı bile almamış başka kadınların olması muhtemeldir. Bu sebeple, bu bölgede çalışan kadın doğum uzmanlarının özellikle erken dönemde, dev trombositlerin varlığı ile birlikte ciddi trombositopeni ve kanama ile başvuran ve Bernard Soulier Sendromu aile öyküsü olan gebelerde, bu sendromu akılda bulundurmaları ve şüphelenilen tüm hastaların vakit kaybetmeden hematolojiye yönlendirilmesi çok önemlidir.

Evans Sendromu ise gebelikle birlikteliği çok nadir başka bir hastalıktır. İlk defa 1951 yılında tanımlanan sendromdan dünyada 14 gebe bildirilmiştir (12). İmmun trombositopeni ve ciddi anemiden İTP dışlanarak tanısı zor konan bir hastalıktır. Çalışmamızda Evans Sendromu tanısı konulan ve kanaması olmayan gebe ciddi trombositopeni ile başvurdu. Hasta 24 yaşında 24 haftalık gebe idi ve geliş trombosit sayısı 24.000/mikroL idi. Hastaya tanı konduktan sonra steroid tedavisi verildi ve ikinci basamak tedavi (İVİG) uygulandı.

Gebelikte izlenen ve prevalansı yaklaşık 1/100.000 olan akut lösemiler her ne kadar az oranda görülse de trombositopeni varlığında mutlaka akla getirilmelidir. Tanı konulduktan sonra gebelik haftasına ve löseminin tipine göre, ailenin de katılımıyla karar verilerek gebeliğin terminasyonu düşünülebilir veya gebelik haftası uygun ise gerekirse sitotoksik de olsa hemen tedaviye başlanabilir (13). Maternal ve/veya neonatal morbidite ve mortaliteyle ilişkili olan bu hastalıkta erken başlanan kemoterapi tedavisinin önemi büyüktür. Hastaların hematolog ve obstetrisyenler tarafından değerlendirilip, 24 hafta öncesinde terminasyon seçeneği sunulmalıdır. Terminasyonu kabul etmeyen ve durumu ciddi olan annelere kemoterapi derhal başlanmalıdır. Çalışmamızda hematolojiye konsülte edilen 122 gebenin 4 tanesine akut lösemi tanısı kondu. Bu hastalardan 3 tanesi 24 hafta altı olduğundan terminasyon sonrası kemoterapiye başlandı; birinin tanısı ise 36. haftada kondu ve acil doğum sonrası hemen kemoterapi başlandı. Hastaların başvuru trombositleri 35.000/mikroL'nin altındaydı ve yarısında kanama vardı. Bu konuda prospektif ve randomize çalışmaların azlığı hekimlerin karar vermesini güçleştirir. Bu nedenle obstetrisyenlerde maternal ve fetal sağ kalım açısından tedirginlik vardır.

Çalışmamız kadın doğum uzmanları tarafından trombositopenik gebeler için istenen hematoloji konsültasyonlarının değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki hastaların yaklaşık 1/3'ü ciddi trombositopenik gebelerden oluşmaktadır ki bu oran ortalamaların üzerindedir (14). Bununla birlikte, literatürde çok nadir bulunan ve vaka sunumu şeklinde yayınlanan Evans Sendromlu ve Bernard Soulier Sendromlu gebeler de çalışma grubumuza dahil edilmiştir. Trombosit sayısının 50.000/mikroL'nin altında olmasının, gebelerin %0,1'inde saptandığı (14) düşünüldüğünde, sonuçlarımız belli bir bölgeyi yansıtsa da, ülkemizde gebelerdeki trombositopeniye dikkat çekecek ve tanıların çok çeşitli olabileceğini hatırlatacak kadar değerlidir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Birincisi, çalışmamızın kurgusu retrospektiftir. İkincisi araştırılan bu gebelerin doğuma kadar takiplerine ulaşılamadığından tanılarının obstetrik sonuçlara nasıl yansıdığı bilinmemektedir. İlaveten ildeki kadın doğum uzmanlarının deneyimli olması ve obstetrik kaynaklı trombositopeniye yaklaşımlarının yeterli olması sebebiyle hastaların bir kısmı hiç hematolojiye konsulte edilmemiş olup, çalışmamızda özellikle hafif düzeyli getasyonel trombositopeni oranları görece olarak daha azdır.

Sonuç

Tüm bu limitasyonlara rağmen, diyebiliriz ki gebelerdeki trombositopeni ilimizde sık görülen bir sağlık sorunudur ve doğum oranlarının yüksek olduğu bu bölgede çalışan kadın doğum uzmanları için ciddi bir endişe kaynağıdır. Karşılaşılan trombositopenilerin çoğu obstetrik kaynaklı olsa da, erken dönemde ciddi trombositopeni ile seyreden gebelerde hematoloji kökenli nadir hastalıklar da olabilir. Bu sebeple ilimizde erken dönemde başvuran ve ciddi trombositopenisi olan gebelerin yaşam şansını arttırmak ve tanılarının erken ve doğru bir şekilde koyulabilmesi için hızlıca hematoloji polikliniğine konsülte edilmesini öneriyoruz.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (10.12.2018 tarih ve 18/12/22 sayı).

Kaynaklar

1. Özsürmeli M., Sucu M., Çetin C., Khatib G., Demir C. Gebelikte Trombositopeni. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2016; 25(3): 420-432.
2. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. Blood Rev 2003; 17: 7–14.
3. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. N Engl J Med. 1993; 329:1463-1466
4. Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. Br J Haematol. 2012; 158:3-15
5. Pafumi C, Valenti O, Giuffrida L, Colletta G, D'agati A, Leanza V, et al. Gestational thrombocytopenia: does it cause any maternal and/or perinatal morbidity. Cukurova Med J. 2013; 38(3): 349-57.
6. Sreedharan PS, Rakesh S, Sanjeev S, Pavithran, K., Thomas, M. Case report Subdural haematoma with spontaneous resolution-Rare manifestation of idiopathic thrombocytopenic purpura. JAPI. 2000; 48:432-434.
7. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. Am J Hematol. 2010;85(3):174.
8. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein, E., Yermiahu, T., Levi, I. Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;128(1-2):163-8.
9. Zafar S, Sultana S, Iqbal W, Bhatti FA, Khanam Akhtar KA, Muhammed A, et al. Pregnancy Outcome in Bernard-Soulier Syndrome Complicated by Preeclampsia. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2007; 8: 324-326.
10. Grainger JD, Thachil J, Will AM. How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults. British journal of haematology. 2018; 182(5): 621-632.
11. Peitsidis P, Datta T, Pafilis I, Otomewo O, Tuddenham EG D, Kadir RA. Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. Haemophilia. 2010; 16(4): 584-591.
12. Yüce T, Seval MM, Acar D, Atabekoğlu C. Thrombocytopenia in Pregnancy: Evans Syndrome, an Unconventional Diagnosis Evans Syndrome in Pregnancy: Case Report. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2008; 4: 1.
13. Akpak Y, Kaya N, Gün İ, Atay V. Gebelikte Trombositopeni; Akut Lösemi Olabilir mi? Ankara Medical Journal.2014; 13(2).
14. Küçük M, Yavaşoğlu İ, Kadıköylü G, Bolaman Z. Gebelik ve Hematoloji. RISK. 2011; 7(3): 10-17

Araştırma Makalesi / Research Article

Serum Katalaz, Miyeloperoksidaz ve Paraoksonaz 1 Üzerine Bazı Bitki Ekstraktlarının In Vitro Etkisi

In Vitro Effect of Some Plant Extracts on Serum Catalase, Myeloperoxidase and Paraoxonase 1

Adnan KİRMİT [1], Mesut IŞIK [2]

1 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye.
2 Harran Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri Bölümü, Şanlıurfa, Türkiye.

Öz.

Amaç: Fenolik içerik bakımından zengin olan doğal bitkilerin geleneksel ve tamamlayıcı tıpta tedavi amaçlı kullanılabileceği vurgusu yapılmaktadır. Bu amaçla *Artemisia absinthium* (pelin otu), *Ferula communis* (çakşır otu), *Achillea millefolium* (civanperçemi), *Equisetum arvense* (tarla atkuyruğu) ve *Hypericum perforatum* (sarı kantaron) su ektraktlarının paraoksanaz 1 (PON1), miyeloperoksidaz (MPO) ve katalaz (CAT) enzim aktiviteleri ile serum total anti-oksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) üzerine etkileri araştırılmıştır.
Materyal ve metod: Her bir bitkinin su ekstraktı hazırlanmış olup, bu ekstraktlar serum numunelerine belli oranda eklenerek nihai konsantrasyon 60 µg/mL olarak uygulanmıştır. Hazırlanan bu ekstraktların serum parametreleri üzerine etkilerini araştırmak için TAS ve TOS parametreleri Erel, MPO aktivitesi Bradley, PON1 aktivitesi Eckerson, CAT aktivitesi Goth yöntemiyle ölçülmüştür. Reaktifler, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında hazırlanmış ve analizler rutin Biyokimya Laboratuvarı otoanalizöründe (Architect C16000, Abbott) spekrofotometrik olarak çalışılmıştır.
Bulgular: Kontrol değerleri CAT (23,233± 1,665 kU/L), MPO (103,483± 4,048 U/L), PON1 (24,833± 1,404 U/L), TAS (1,223± 0,080 mmol Troloks Eqv/L) ve TOS (6,350± 0,481 µmol H_2O_2 Eqv/L) için kantitatif olarak saptanmıştır. Pelin otu, çakşır otu, civanperçemi ve sarı kantaron CAT, MPO ve PON1 enzimlerini inhibe etmiştir (p <0.05, p <0.01). Tarla atkuyruğu ise sadece MPO üzerine inhibisyon etkisi göstermiştir (p <0.01). Civanperçemi ve sarı kantaron TOS düzeyini düşürürken TAS düzeyini artırmıştır (p <0.05, p <0.01).
Sonuç: Çakşır otu ve tarla atkuyruğu bitki ekstraktları *in vitro* olarak MPO üzerine inhibisyon etkisi gösterirken PON1 üzerine ise zayıf inhibisyon etkisi göstermiştir. Bu bitkilerin *in vivo* etkinliği ortaya konulabilirse ateroskleroz gibi hastalıklarda intravasküler lipit peroksidasyonu sonucu meydana gelen plak oluşumunu inhibe edebileceği ve vasküler fonksiyonları iyileştirebileceği söylenebilir.
Anahtar Kelimeler: Tıbbi Bitki, Lipit peroksidasyonu, Paraoksanaz 1, Miyeloperoksidaz

Abstract

Background: It is emphasized that natural plants rich in phenolic content can be used in traditional and complementary medicine for therapeutic purposes. For this purpose, effects of the water extracts of *Artemisia absinthium, Ferula communis, Achillea millefolium, Equisetum arvense* and *Hypericum perforatum* on the serum total anti-oxidant (TAS) level and total oxidant level (TAS) and paraoxanase 1 (PON1), myeloperoxidase (MPO) and catalase (CAT) enzyme activities has been investigated.
Material and method: The water extract of each plant was prepared, and these extracts were added to the serum samples in a certain amount and the final concentration was applied as 60 µg/mL. TAS and TOS parameters were measured by Erel, MPO activity Bradley, PON1 activity Eckerson, CAT activity Goth method to investigate the effects of these prepared extracts on serum parameters. The reagents were prepared in Harran University Medical Faculty Medical Biochemistry Department Laboratory and analyzes were performed spectrophotometrically in the routine Biochemistry Laboratory autoanalyst (Architect C16000, Abbott).
Results: Control values for CAT (23,233 ± 1,665 kU/L), MPO (103,483 ± 4,048 U/L), PON1 (24,833 ± 1,404 U/L), TAS (1,223 ± 0.080 mmol Trolox Eqv/L) and TOS (6.350 ± 0,481 µmol H_2O_2 Eqv/L) was detected quantitatively. *Artemisia absinthium, Ferula communis, Achillea millefolium* and *Hypericum perforatum* inhibited CAT, MPO and PON1 enzymes (p <0.05, p <0.01). *Equisetum arvense* only showed an inhibition effect on MPO (p <0.01). *Achillea millefolium* and *Hypericum perforatum* decreased the TOS level, while increasing the TAS level (p <0.05, p <0.01).
Conclusion: *Ferula communis* and *Equisetum arvense* plant extracts showed an inhibition effect on MPO activity in vitro, while a weak inhibition effect on PON1 activity. If the in vivo efficacy of these plants can be demonstrated, it can be said that in diseases such as atherosclerosis, it can inhibit plaque formation caused by intravascular lipid peroxidation and improve vascular functions.

Key words: Medicinal Plant, Lipid peroxidation, Paraoxonase 1, Myeloperoxidase

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Adnan KİRMİT

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 63290, Şanlıurfa, Türkiye.
e- mail: drdemir02@gmail.com
Tel: +90 414 344 4444 (4138)
e-mail: adnankirmit@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 11.02.2020

Kabul tarihi / Accepted: 28.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.686810

Giriş

Süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri (ROS) normal hücresel fonksiyon sırasında üretilir ve bu moleküllerin yüksek kimyasal reaktiviteleri lipitlerin, proteinlerin veya DNA'nın oksidasyonuna yol açar. ROS üretimi ve bunların etkisini bertaraf eden antioksidan aktivite vücutta denge halindedir. ROS üretiminin artışı veya antioksidan aktivitenin azalışı ile bu dengenin bozluması halinde oksidatif stres ortaya çıkmakta ve bu durum birçok hastalığın patogenezinde önemli bir neden teşkil etmektedir (1). Aterosklerozun, vasküler duvardaki lipit ve protein oksidasyonu ile karakterize yüksek oksidatif stres durumunu temsil ettiği konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır. Aterosklerozun oksidatif modifikasyon hipotezi, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonunun aterosklerozun erken safhalarında yer alan bir olay olduğunu ve okside LDL'nin aterogeneze katkıda bulunduğunu öngörmektedir (2). Serbest radikallerin lipitler, proteinler ve DNA üzerindeki oksidatif etkileri bir antioksidan spektrumu ile kontrol edilir. Antioksidanlar farklı mekanizmalar ile aterojenezi inhibe edebilir ve vasküler fonksiyonu iyileştirebilir (3-5).

Enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan sistemler [süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz, PON, vitamini E, vb.], serbest radikallerin ve metabolik ürünlerinin atılmasının yanısıra normal hücresel fizyolojinin korunmasında, bağışıklık ve çeşitli hastalıkların önlenmesinde önemlidirler (6, 7).

CAT, PON1, aterosklerotik plakların ve kardiyovasküler olayların gelişimini önemli ölçüde etkileyebilecek önemli özellikleri olan hem oksidatif stres hem de inflamasyonda rol oynayan enzimlerdir (8). Aterosklerozun bir özelliği olan azalmış PON1 ve artmış MPO, HDL disfonksiyonunun önemli belirleyicileri olarak kabul edilebilir (9, 10).

Miyeloperoksidaz (MPO), birçok enflamatuar olay ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bir hemoproteindir (11) ve lökositler (nötrofiller gibi) tarafından büyük miktarlarda üretilir. MPO'nun birincil işlevi, hipoklorik asit (HOCl) veya hipotiyosiyanit ($OSCN^-$) gibi reaktif oksidanların üretimidir (12, 13).

Serbest radikalleri giderebilen antioksidanların eksikliği, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler (14), nörodejeneratif hastalıklar, Alzheimer hastalığı ve enflamatuar hastalıklar da dâhil olmak üzere dejeneratif hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (15). Diyetin doğal bitki kaynaklarında bulunan antioksidan bileşiklerle desteklenmesinin bunu önlemeye yardımcı olacağı belirtilmektedir (16, 17). Bitkiler dünya çapında binlerce yıldır geleneksel ilaçların temeli olmuştur ve insanlığa yeni ürünler sağlamaya devam etmektedir. Koruyucu sağlık hizmetlerinin tedavi edici sağlık hizmetlerine hem maliyet hem etkinlik açısından üstünlüğünün anlaşılmasıyla, birçok araştırma hastalıkları önleyici diğer tedbirlerle birlikte, birçok bitki türünün faydalı kullanımlarını araştırmış ve bitkilerde bulunan doğal antioksidanları tanımlamak için mevcut deneysel tekniklerin kullanılmasına odaklanmıştır (18, 19).

Geleneksel olarak kullanılan tıbbi bitkilerden Artemisia türleri sıtma, hepatit, kanser, iltihaplanma ve mantar, bakteri ve virüs enfeksiyonları gibi hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılır (20). Birkaç bilimsel çalışma Ferula cinsinin terapötik olarak kullanımını ve anti-kanser, anti-diyabetik, antibakteriyel, anti-ülseratif ve anti-enflamatuar etkiler gösterdiğini kanıtlamıştır. Bu biyolojik özelliklerin temel olarak Ferula türlerinin biyoaktif metabolitler bakımından zengin olmasından kaynaklandığı söylenmektedir (21). Civanperçemi (Asteraceae), antihemorajik, iyileştirici ve analjezik özellikleri nedeniyle popüler tıpta kullanılmıştır (22). Tarla atkuyruğu geleneksel tıpta kanama, üretrit, sarılık ve hepatit tedavisinde kullanılmaktadır (23). Hypericum türleri yüzyıllardır yanıklar, çürükler, şişme, iltihaplanma ve anksiyetenin yanı sıra bakteriyel ve viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (24).

Geleneksel olarak birçok hastalıkların tedavisinde kullanılan bu tıbbi bitkilerin antioksidan enzimler ile TAS ve TOS seviyesi üzerine etkilerinin bilinmesi önem arzetmektedir. Bu çalışmada yukarıda bahsedildiği gibi birçok tedavi amacıyla kullanılan bitkilerin TAS, TOS, CAT, MPO ve PON1 üzerine etkisi araştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada kullanılan çakşır otu, tarla atkuyruğu Erzurum bölgesinden; pelin otu, civanperçemi ve sarı kantaron ise Adıyaman bölgesinden toplanmıştır. Gölgede kurutulduktan sonra değirmen içinde toz haline getirilen 1 g bitki numunesi 1/20 oranında olacak şekilde suya eklendikten sonra oda koşullarında 6 saat boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı (25). Elde edilen ekstraktlar Whatman No.1 kâğıdı ile süzüldü. Ekstraktlar falkon tüplerine konuldu ve kullanılana kadar –20 °C'de saklandı. Bu bitkilerin 1 mg/mL stok su ekstraktları hazırlanmış ve her bir ekstraktın serum TAS ve TOS ile CAT, MPO ve PON1 enzim aktiviteleri üzerine etki dereceleri saptanmıştır.

Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.12.2019 tarih ve 08 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

Çalışma için serum numuneleri, Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine müracaat eden 1-16 yaş aralığındaki hastalardan, rutin tetkikleri tamamlandıktan sonra arta kalan serum numunelerinden laboratuvar tetkikleri açısından anormal bir bulguya rastlanmamış olanlardan 50 adedi alınarak serum havuzu oluşturulmak suretiyle hazırlanmıştır. Hazırlanan bitki ekstraktları serum numunelerine belli oranda eklenerek nihai konsantrasyon 60 µg/mL olacak şekilde uygulanmıştır. Çalışma, aynı serum havuzu numunelerine bitki ekstraktlarının uygulanması öncesi ve sonrası parametrelerin karşılaştırılması suretiyle

yapılmıştır. Uygulama öncesi ve sonrası numunelerin absorbansları otoanalizörde (Architect C16000, Abbott) ölçülmüştür.

MPO aktivitesi, Bradley vd'nin tariflediği yöntemin bir modifikasyonuyla ölçülmüştür (26). Prensip olarak MPO H_2O_2'yi indirger. Oluşan yeni kompleks o-dianisidin ile reaksiyona girer ve 460 nm'de en yüksek absorbans veren sarımsı turuncu renkte bir ürün oluşturur. Sonuçlar IU/L olarak ifade edilmiştir.

PON1 aktivitesi, Eckerson vd.'nin tariflediği yöntemin bir modifikasyonu ile ölçülmüştür (27). Prensip olarak PON1, substratı olan paraoxon ve kofaktörü kalsiyumun bulunduğu bazik ortam içerisinde p-nitrofenol oluşturur. P-nitrofenolün molar emilimi 18,290 M−1 cm–1 olup en yüksek absorbansı 412 nm'dedir. Sonuçlar IU/L olarak ifade edilmiştir.

CAT aktivitesi, Goth'in tariflediği yöntemin bir modifikasyonu ile ölçülmüştür (28). Prensip olarak numunede bulunan CAT, su ve oksijen üretmek üzere hidrojen peroksit ile reaksiyona girer. Tüketilmemiş olan hidrojen peroksit sonradan eklenen amonyum molibdat ile sarı renkli bir kompleks oluşturur. Numunelerin absorbansı 412 nm'de ölçülmüş olup, sonuçlar kU/L olarak ifade edilmiştir.

TAS, Erel'nin tariflediği yönteme göre ölçülmüştür (29). Bu yönteme göre, numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini, renksiz indirgenmiş ABTS formuna dönüştürür. 660 nm'deki absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile orantılıdır. Yöntem, troloks çözeltisi ile kalibre edilmiş ve sonuçlar mmol troloks eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir.

TOS, Erel'nin tariflediği yönteme göre ölçülmüştür (30). Bu yönteme göre, numunede bulunan oksidanlar, ferröz iyon şelatlayıcı kompleksi ferrik iyona okside eder. Ferrik iyon, asidik bir ortamda kromojen (xylenol orange) ile renkli bir kompleks oluşturur ve bu renk yoğunluğu, numunedeki toplam oksidan molekül yoğunluğuyla orantılıdır. Yönem, H_2O_2 çözeltisi ile kalibre edilmiş ve sonuçlar µmol H_2O_2 eşdeğeri/L olarak ifade edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 22 kullanılarak yapıldı. Ölçümler 3 kez tekrarlandı ve sonuçlar ortalama değer ± standart sapma (Ortalama ± SD) olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme Paired Samples Test kullanılarak yapıldı. Olasılık değeri p <0.05 olan farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol serumunda CAT (23,233± 1,665 kU/L), MPO (103,483± 4,048 U/L) ve PON1 (24,833± 1,404 U/L) aktivitesi ile TAS (1,223± 0,080 mmol Troloks Eqv/L) ve TOS (6,350± 0,481 µmol H_2O_2 Eqv/L) düzeyleri kantitatif olarak saptanmıştır. (Tablo-1).

Pelin otu CAT (19,633±1,205 kU/L; p <0.05), MPO (96,026±2,783 U/L; p <0.05) ve PON1 (17,033±1,361 U/L; p <0.01) aktivitelerini inhibe ederken, TAS (1,243±0,100 mmol Troloks Eqv/L; p >0.05) ve TOS (6,010±0,480 µmol H_2O_2 Eqv/L; p >0.05) düzeylerini istatistiksel olarak etkilememiştir (Tablo-1).

Tablo 1. Bazı bitki ekstraktlarının (60 µg / mL) önemli metabolik enzimler ve TAS / TOS üzerindeki etkisi

Tıbbi Bitkiler	CAT (kU/L)	MPO (U/L)	PON1 (U/L)	TAS (mmol Troloks Eqv/L)	TOS (µmol H_2O_2 Eqv/L)
Kontrol (Uygulama öncesi)	23,233± 1,665	103,483 ± 4,048	24,833± 1,404	1,223± 0,080	6,350± 0,481
Artemisia absinthium (Pelin otu)	19,633± 1,205*	96,026± 2,783*	17,033± 1,361**	1,243± 0,100	6,010± 0,480
Ferula Meifolia (Çakşır otu)	20,320± 1,217*	90,060± 3,880**	22,200± 1,442*	1,206± 0,092	6,173± 0,384
Achillea millefolium (Civanperçemi)	19,033± 1,222*	94,980± 4,296*	21,686± 1,160*	1,383± 0,081**	5,720± 0,491*
Equisetum arvense (Tarla atkuyruğu)	21,013± 1,397	89,370± 4,282**	23,176± 1,472	1,203± 0,092	6,123± 0,422
Hypericum perforatum (Sarı kantaron)	18,693± 1,214*	88,826± 4,048**	21,516± 1,351*	1,333± 0,081*	5,973± 0,384*

Bitki ekstraktlarının (60 µg / mL'de) parametreler üzerindeki etkisi, kontrol grubuna (uygulama öncesi) kıyasla.
*** *p* <0.001 ** *p* <0.01, * *p* <0.05 olarak tanımlandı.

Çakşır otu da Pelin otu ile benzer şekilde CAT (20,320±1,217 kU/L; p <0.05), MPO (90,060±3,880 U/L; p <0.05) ve PON1 (22,200±1,442 U/L; p <0.05) aktivitelerini inhibe ederken, TAS (1,206±0,092 mmol Troloks Eqv/L; p >0.05) ve TOS (6,173±0,384 µmol H_2O_2 Eqv/L; p >0.05) düzeylerini istatistiksel olarak etkilememiştir. Ancak farklı olarak PON1'e kıyasla MPO aktivitesini daha çok inhibe etmiştir (Tablo-1).

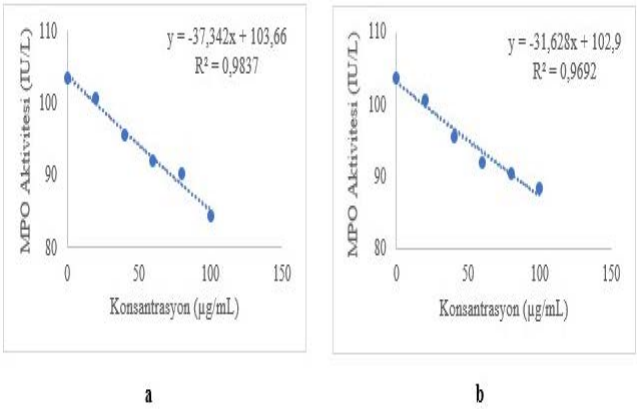
Civanperçemi CAT (19,033±1,222 kU/L; p <0.05), MPO (94,980±4,296 U/L; p <0.05) ve PON1 (21,686±1,160 U/L; p <0.05) aktivitelerini inhibe etmekle birlikte TAS (1,383±0,081 mmol Troloks Eqv/L; p <0.01) düzeyini artırıp, TOS (5,720±0,491 µmol H_2O_2 Eqv/L; p <0.05) düzeyini azaltmıştır (Tablo-1).

Sarı kantaron da civanperçemi gibi CAT (18,693±1,214 kU/L; p <0.05), MPO (88,826±4,048 U/L; p <0.01) ve PON1 (21,516±1,351 U/L; p <0.05) aktivitelerini inhibe ederken; TAS (1,333±0,081 mmol Troloks Eqv/L; p <0.05) düzeyini artırıp TOS (5,973±0,384 µmol H_2O_2 Eqv/L; p <0.05) düzeyini azaltmıştır (Tablo-1).

Tarla atkuyruğu ise CAT (21,013±1,397 kU/L; p >0.05) ve PON1 (23,176±1,472 U/L; p >0.05) aktiviteleri ile TAS (1,203±0,092 mmol Troloks Eqv/L; p >0.05) ve TOS

(6,123±0,422 µmol H_2O_2 Eqv/L; p >0.05) düzeylerini istatistiksel olarak etkilemezken, MPO (89,370±4,282 U/L; p <0.01) aktivitesini etkili bir şekilde inhbe etmiştir (Tablo-1). Bütün bitki ekstraktlarının MPO üzerine istatistiksel olarak belirgin derecede inhibe edici etkilerinin olduğu ve en yüksek inhibisyonun ise sarı kantaronda olduğu görülmüştür (P <0.01).

Şekil-1'deki grafikte gösterildiği gibi çakşır otu ve tarla atkuyruğunun konsantrasyon artışına bağlı olarak MPO enzim aktivitesinin azaldığı görülmektedir (y = -0,1867x + 103,66
R^2 = 0,9837; y = -0,1581x + 102,9 R^2 = 0,9692).



a b

Şekil 1. Çakşır otu (a) ve tarla at kuyruğunun (b) farklı konsantrasyonlardaki su ekstraktının MPO enzim üzerine etkisi

Tartışma

Bitkiler tarih öncesine dayanan birçok hastalığın tedavisi için kullanılır ve tüm insanlar bu eski geleneğe sahiptir. Antioksidan, antimikrobiyal, antifungal, antitümöral ve antienflamatuar aktiviteleri nedeniyle doğal ürünler uzun süredir kullanılmaktadır. Günümüzde bitki özleri insanlar arasında sağlığı koruyucu maddeler olarak tüketilmektedir. Bu oran dünya nüfusunun neredeyse %80'inden fazladır (31). Bitkilerin çoğu fenolik bileşikler, benzofenonlar, ksantenler, biyoflavonoid, flavonoid, terpenler ve antrakinonlar, siyanatlar, oksalatlar, tanenler ve saponinler gibi bazı metabolitler bakımından zengindir (32).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kardiyoprotektiftir ve seviyeleri kardiyovasküler hastalık riski ile ters orantılıdır. Bununla birlikte, biyolojik karmaşıklığı nedeniyle, çalışmalar yakın zamanda sadece HDL kolesterol (HDL-C) konsantrasyonunun her zaman HDL fonksiyonunu yansıtmayabileceğini ve önemli klinik faydaları olmayabileceğini önermektedir; daha ziyade HDL proteinleri, özellikle enzim bileşenleri daha önemli olabilir (33, 34). Çalışmalara göre, HDL proteomundaki değişiklikler HDL fonksiyonunu etkiler ve ayrıca koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir ve protein bileşenleri terapötik bir hedef olabilir (35).

PON1 esas olarak karaciğer tarafından sentezlenen ve kana salınan ve HDL partiküllerine fiziksel olarak bağlanan bir esteraz/laktonazdır. Bu çok fonksiyonlu enzim, oksitlenmiş fosfolipidleri parçalayabilir ve laktonları lipoproteinlerden hidrolize edebilir (36, 37). HDL'nin, özellikle LDL'nin oksidasyonunu azaltıcı etkisinin bulunduğu, bununla birlikte HDL'nin bu antioksidan özelliğinin içerdiği bileşenler arasında en çok PON1 ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (38). Bir başka çalışmada insan PON1 transgenik farelerinde, plazma kolesterol düzeyi değişmediği halde aterosklerotik lezyonların önemli ölçüde azaldığı ve bu farelerden alınan HDL'nin LDL oksidasyonunu daha etkili bir şekilde önlediği gösterilmiştir (39). Yine koroner arter hastalığı olanlarda, azalmış PON1 aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkan endotelyal HDL'de yüksek malondialdehit oluşumu saptandığı ve bunun endotelyal HDL işlevselliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (40).

PON1'den farklı olarak MPO, lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunda rol oynar. Bu enzim, nötrofiller, monositler ve bazı doku makrofajlarında (aterosklerotik plaklarda olduğu gibi) yüksek seviyelerde eksprese edilen bir hemoprotein olup reaktif oksidanların üretimini katalize eder (41, 42). Reaktif oksidanlar konağın savunması için önemli olmakla birlikte, aşırı üretimi iltihaplı dokuya zararlı olabilir ve ayrıca vasküler inflamasyona ve plak oluşumuna katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (7, 43).

PON1 ve MPO işlevinin modifikasyonu HDL işlevselliğine önemli ölçüde katkıda bulunur ve bu da kardiyovasküler hastalıklarda rol oynar (40, 44). MPO, HDL disfonksiyonu ve artmış bir kardiyovasküler hastalık riskine yol açan potansiyel bir mekanizma olabilecek PON1 aktivitesinin negatif bir belirleyicisidir (9). PON1, HDL lipit yüzeyi üzerindeki MPO'ya bağlanır ve MPO tarafından gerçekleştirilen lipit peroksidasyonunun başlangıcının inhibe olmasına yardımcı olur (45).

Yapılan bir çalışmada, antienflamatuar aktivite gösteren üç Hypericum türünün insan polimorfonükleer lökosit MPO aktivitesi üzerindeki in vitro etkisi araştırılmış. Bulgularımızla tutarlı olarak her bir Hypericum türü ekstraktının, insan lökosit MPO'sunun peroksidatif aktivitesini konsantrasyona bağlı bir şekilde azalttığı bulunmuştur. Bu türlerin antienflamatuar aktivitesinin, MPO inhibisyonu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (46).

Yapılan bir çalışmada pelin otunun flavonoid, fenolik ve tanen içeriği bakımından zengin olduğu bildirilmiştir. Bu zengin içeriğinden dolayı serbest radikal giderme potansiyeline sahip olabileceği ifade edilmiştir (47). Ters faz HPLC kullanılarak çakşır otunun içeriğinde rezorsinol, ferulik ve siringirik asit ile kumarin gibi fenolik bileşikler tanımlanmıştır. İçeriğindeki bu fenolik bileşiklerden dolayı antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (21). Yapılan birçok çalışmada tıbbi bitkilerin fenolik içerik bakımından zengin olduğu ve antioksidan aktivitelere sahip olduğu vurgulanmıştır. Bu bitkiler antioksidan aktivitelerinin bir sonucu olarak da anti-enflamatuar, anti-kanserojen ve antiaterosklerotik gibi çeşitli biyolojik etkilere sahiptir (15).

Çalışmamızda kullanılan bu tıbbi bitkilerin antioksidan enzimler üzerine etkisinin fenolik içeriğinden dolayı olabileceği söylenebilir..

Sonuç

Sonuç olarak, geleneksel olarak kullanılan tıbbi bitkilerden çakşır otu ve tarla atkuyruğu bitki ekstraktları in vitro olarak MPO üzerine inhibisyon etkisi gösterirken, PON1 üzerine ise zayıf inhibisyon etkisi göstermiştir. Bu bitkilerin in vivo etkinliği ortaya konulabilirse HDL-LDL metabolizması üzerinde düzenleyici etki ile kardiyovasküler hastalıklar üzerine tedavi edici etkisinin olabileceği ve ateroskleroz gibi hastalıklarda intravasküler lipit peroksidasyonu sonucu meydana gelen plak oluşumunu inhibe edebileceği ve vasküler fonksiyonları iyileştirebileceği söylenebilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Etik Onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 30.12.2019 tarih ve 08 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. J Assoc Physicians India. 2004;52:794-804.
2. Stocker R, Keaney JF, Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. 2004;84(4):1381-478.
3. Schwenke DC. Antioxidants, dietary fat saturation, lipoprotein oxidation and atherogenesis. Nutrition. 1996;12(5):377-9.
4. Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yesilbursa D, Serdar A. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. Clin Biochem. 2006;39(8):794-803.
5. Işık M, Demir Y, Kırıcı M, Demir R, Şimşek F, Beydemir Ş. Changes in the anti-oxidant system in adult epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs. Archives of physiology and biochemistry. 2015;121(3):97-102.
6. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem. 1999;32(8):595-603.
7.Variji A, Shokri Y, Fallahpour S, Zargari M, Bagheri B, Abediankenari S, et al. The combined utility of myeloperoxidase (MPO) and paraoxonase 1 (PON1) as two important HDL-associated enzymes in coronary artery disease: Which has a stronger predictive role? Atherosclerosis. 2019;280:7-13.
8. Khine HW, Teiber JF, Haley RW, Khera A, Ayers CR, Rohatgi A. Association of the serum myeloperoxidase/high-density lipoprotein particle ratio and incident cardiovascular events in a multi-ethnic population: Observations from the Dallas Heart Study. Atherosclerosis. 2017;263:156-62.
9. Jornayvaz FR, Brulhart-Meynet MC, James RW. Myeloperoxidase and paraoxonase-1 in type 2 diabetic patients. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(9):613-9.
10. Sun H, Shen J, Liu T, Tan Y, Tian D, Luo T, et al. Heat shock protein 65 promotes atherosclerosis through impairing the properties of high density lipoprotein. Atherosclerosis. 2014;237(2):853-61.
11. Nussbaum C, Klinke A, Adam M, Baldus S, Sperandio M. Myeloperoxidase: a leukocyte-derived protagonist of inflammation and cardiovascular disease. Antioxid Redox Signal. 2013;18(6):692-713.
12. Palinkas Z, Furtmuller PG, Nagy A, Jakopitsch C, Pirker KF, Magierowski M, et al. Interactions of hydrogen sulfide with myeloperoxidase. Br J Pharmacol. 2015;172(6):1516-32.
13. van Dalen CJ, Whitehouse MW, Winterbourn CC, Kettle AJ. Thiocyanate and chloride as competing substrates for myeloperoxidase. Biochem J. 1997;327 (Pt 2):487-92.
14. Gerber M, Boutron-Ruault MC, Hercberg S, Riboli E, Scalbert A, Siess MH. [Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables]. Bulletin du cancer. 2002;89(3):293-312.
15. Krishnaiah D, Sarbatly R, Nithyanandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species. Food Bioprod Process. 2011;89(3):217-33.
16. Knekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. BMJ (Clinical research ed). 1996;312(7029):478-81.
17. Tohma H, Isik M, Korkmaz M, Bursal E, Gulcin I, Koksal E. Determination of antioxidant properties of Gypsophila bitlisensis Bark. International journal of pharmacology. 2015;100(4):366-37l.
18. Scartezzini P, Speroni E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. J Ethnopharmacol. 2000;71(1-2):23-43.
19. Matkowski A. Plant in vitro culture for the production of antioxidants--a review. Biotechnol Adv. 2008;26(6):548-60.
20. Abad MJ, Bedoya LM, Apaza L, Bermejo P. The Artemisia L. genus: a review of bioactive essential oils. Molecules. 2012;17(3):2542-66.
21. Rahali FZ, Kefi S, Bettaieb Rebey I, Hamdaoui G, Tabart J, Kevers C, et al. Phytochemical composition and antioxidant activities of different aerial parts extracts of Ferula communis L. Plant Biosystems-An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology. 2019;153(2):213-21.
22. Montanari T, de Carvalho JE, Dolder H. Antispermatogenic effect of Achillea millefolium L. in mice. Contraception. 1998;58(5):309-13.
23. Oh H, Kim D-H, Cho J-H, Kim Y-C. Hepatoprotective and free radical scavenging activities of phenolic petrosins and flavonoids isolated from Equisetum arvense. J Ethnopharmacol. 2004;95(2-3):421-4.
24. Pabuçcuoğlu A, Konyalıoğlu S, Baş M, Meral GE. The in vitro effects of Hypericum species on human leukocyte myeloperoxidase activity. J Ethnopharmacol. 2003;87(1):89-92.
25. Işık M, Dikici E, Tohma H, Köksal E. Antioxidant activity and total phenolic/flavonoid contents of phlomis pungens L. 2017.
26. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. J Invest Dermatol. 1982;78(3):206–9.
27. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. Am J Hum Genet. 1983;35(6):1126-38.
28. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. Clin Chim Acta. 1991;196(2-3):143-51.
29. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. Clin Biochem. 2004;37(4):277-85.
30. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clin Biochem. 2005;38(12):1103-11.
31. Sahin H, Can Z, Yildiz O, Kolayli S, Innocenti A, Scozzafava G, et al. Inhibition of carbonic anhydrase isozymes I and II with natural products extracted from plants, mushrooms and honey. J Enzyme Inhib Med Chem. 2012;27(3):395-402.
32. Kaya ED, Ergun B, Demir Y, Alım Z, Beydemir Ş. The In Vitro Impacts of Some Plant Extracts on Carbonic Anhydrase I, II and Paraoxonase-1. Hacettepe J Biol Chem. 2019;47(1).
33. Papageorgiou N, Tousoulis D. Is HDL a prognostic biomarker for coronary atherosclerosis? Int J Cardiol. 2014;174(3):465-7.
34. Rosenson RS, Brewer HB, Jr., Ansell B, Barter P, Chapman MJ, Heinecke JW, et al. Translation of high-density lipoprotein function into

clinical practice: current prospects and future challenges. Circulation. 2013;128(11):1256-67.
35. Wang G, Mathew AV, Yu H, Li L, He L, Gao W, et al. Myeloperoxidase mediated HDL oxidation and HDL proteome changes do not contribute to dysfunctional HDL in Chinese subjects with coronary artery disease. PloS one. 2018;13(3):e0193782.
36. Forstermann U. Oxidative stress in vascular disease: causes, defense mechanisms and potential therapies. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2008;5(6):338-49.
37. Mahrooz A, Hashemi-Soteh MB, Heydari M, Boorank R, Ramazani F, Mahmoudi A, et al. Paraoxonase 1 (PON1)-L55M among common variants in the coding region of the paraoxonase gene family may contribute to the glycemic control in type 2 diabetes. Clin Chim Acta. 2018;484:40-6.
38. Srivastava RAK. Dysfunctional HDL in diabetes mellitus and its role in the pathogenesis of cardiovascular disease. Mol Cell Biochem. 2018;440(1-2):167-87.
39. Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. Circulation. 2002;106(4):484-90.
40. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implications for diagnostics and therapy. Transl Res. 2016;173:30-57.
41. Tietge UJF. The impact of myeloperoxidase on HDL function in myocardial infarction. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2018;25(2):137-42.
42. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. Jama. 2001;286(17):2136-42.
43. Schaub N, Reichlin T, Meune C, Twerenbold R, Haaf P, Hochholzer W, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. Clin Chem. 2012;58(1):246-56.
44. Huang Y, DiDonato JA, Levison BS, Schmitt D, Li L, Wu Y, et al. An abundant dysfunctional apolipoprotein A1 in human atheroma. Nat Med. 2014;20(2):193-203.
45. Gu X, Huang Y, Levison BS, Gerstenecker G, DiDonato AJ, Hazen LB, et al. Identification of Critical Paraoxonase 1 Residues Involved in High Density Lipoprotein Interaction. J Biol Chem. 2016;291(4):1890-904.
46. Pabuccuoglu A, Konyalioglu S, Bas M, Meral GE. The in vitro effects of Hypericum species on human leukocyte myeloperoxidase activity. J Ethnopharmacol. 2003;87(1):89-92.
47. Singh R, Verma PK, Singh G. Total phenolic, flavonoids and tannin contents in different extracts of Artemisia absinthium. Journal of Complementary Medicine Research. 2012;1(2):101-4.

Research Article / Araştırma Makalesi

Ozone vs Melatonin: The Therapeutic Effects In Alcoholic Liver Disease

Ozon vs Melatonin: Alkolik Karaciğer Hastalığında Terapötik Etkileri

Hüseyin Avni EROĞLU[1], Mustafa MAKAV [2], Gülname FINDIK GÜVENDİ, [3]
Başak BÜYÜK [4] Yasemen ADALI [5]

1 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale
2 Kafkas Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars
3 Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Rize
4 İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir
5 Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Abstract

Background: Alcoholic liver disease (ALD) is a worldwide health problem.Ozone and melatonin are agents that are widely used for their antioxidant properties in medical therapies.In this study, we aimed to evaluate the use of ozone and melatoninin ALD.
Materials and Methods: Forty-eight rats were used, and ethanol, melatonin, and ozone were administrated. Histopathological evaluation was performed and activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT) total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and malondialdehyde (MDA)were determined in the blood samples, while TAS, TOS, and MDA parameters were measured in the liver tissue samples.
Results: There were statistically significant differences between the studied groups concerning ALT, AST activities and TAS, TOS, and MDA levels. Vascular congestion, hepatocyte damage, periportal inflammation, and microvesicular steatosis were detected inthe alcohol-induced toxicity group.
Conclusions: In the light of histopathological findings, we can claim that melatonin and ozone administrations are beneficial for alcohol-induced hepatotoxicity. However, ozone application is superior to melatonin.

Key words: Alcohol-Induced Disorders, Alcoholic Liver Diseases, Melatonin, Ozone, Oxidative Stress

Öz.

Amaç: Alkolik karaciğer hastalığı (ALD) dünya çapında bir sağlık sorunudur. Ozon ve melatonin tıbbi tedavilerdeki antioksidan özellikleri için yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Biz bu çalışmada ALD'de ozon ve melatonin kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.
Materyal ve Metod: Kırk sekiz sıçan kullanılmış ve etanol, melatonin ve ozon uygulanmıştır. Histopatolojik değerlendirme yapılmıştır ve kanda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan kapasite (TOK) ve malondialdehit (MDA); karaciğer dokusunda TAK, TOK ve MDA parametreleri ölçülmüştür.
Bulgular: Çalışılan gruplar arasında ALT, AST aktiviteleri ve TAK, TOK ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Alkol kaynaklı toksisite grubunda vasküler konjesyon, hepatosit hasarı, periportal inflamasyon ve mikrovesiküler steatoz tespit edildi.
Sonuç: Histopatolojik bulgular ışığında melatonin ve ozon uygulamalarının alkole bağlı hepatotoksisite için faydalı olduğunu iddia edebiliriz. Bununla birlikte, ozon uygulaması melatoninden daha üstündür.

Anahtar kelimeler: Alkole Bağlı Bozukluklar, Alkolik Karaciğer Hastalıkları, Melatonin, Ozon, Oksidatif Stres

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Hüseyin Avni EROĞLU

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

e-posta: haeroglu@comu.edu.tr

Geliş tarihi / Received: 20.11.2019

Kabul tarihi / Accepted: 28.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.649302

Introduction

Alcoholic liver disease (ALD) is a common disease especially seen in western societies and may result in cirrhosis if the necessary interventions are not carried out in the process. Ethanol consumption causes alcoholic liver disease, whether excessive alcohol consumption or long term high consumption (1). It is known that alcohol causes oxidative stress in the living cells of the body, but in particular liver metabolism initiates a series of pathological processes including toxic protein aldehyde compounds, endotoxins, immunological activity and proinflammatory cytokine release. Histopathologically, steatosis, steatohepatitis and varying degrees of fibrosis are observed in this disease (2,3).

The liver is primarily responsible for the metabolic degradation of alcohol. As alcohol intake increases, pathophysiologically ethanol is destroyed by cytochrome P450 and acetaldehyde in liver creates toxic effects. The first step in the degradation of alcohol is oxidation to acetaldehyde. This process is primarily carried out by the enzyme alcohol dehydrogenase. The second step in the destruction of alcohol is the conversion of acetaldehyde to acetic acid, and acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) is involved in this transformation. All these transformations cause oxidation and accumulate free oxygen radicals in the following processes. Increased free oxygen radicals cause liver disorders which are very difficult to reverse after a while (2-5).

Ozone therapy is a method that has been used clinically in various diseases including circulatory problems and wound treatment nowadays. Although ozone is not radical in its chemical structure, it is known as the third most powerful antioxidant substance after fluorine and persulphate (6). In the treatment of medical ozone, ozone gas is obtained with the help of a special device that allows mixing of oxygen with certain ratios (6). The mechanism in ozone therapy is expressed in its simplest form as activating antioxidant enzyme systems by creating a low level of oxidative effect in the organism (7,8).

Melatonin is secreted from the epiphysis and its secretion increases at night. Melatonin has been reported to eliminate the toxic effects of free radicals such as hydroxyl (OH), hydrogen peroxide (H2O2), hypochlorous acid (HOCl), nitrosyl (NO), peroxynitric acid (ONOO), which can lead to serious oxidative damage and has protective effects against the harmful effects of the organism. (9-11). This strong antioxidant property of melatonin is thought to be due to its pyrrole ring and high lipophilic properties. The pyrrole ring in the structure is explained by a series of reactions while lipophilic property is explained by the fact that melatonin does not require any binding sites or a receptor (10,11).

Consequently, although alcoholic liver injury is multifactorial, oxidative damage is one of the main mechanisms. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effects of ozone and / or melatonin -which are known to have antioxidant properties- on oxidative damage in rats with alcoholic liver injury.

Materials and Methods

The animals were obtained from the Ataturk University Medical Experimental Research and Application Center, and the study was approved by the Local Ethics Committee of Animal Experiments at Kafkas University (IRB number: KAU-HADYEK/2016-054). All animal procedures were performed according to the "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" principles (12). Study reporting was done per the CONSORT principles(13).

Forty-eight female Wistar albino rats, 4-6-weeks old, weighing 190-250g, were used in this study. The rats were housed in an animal room maintained at a temperature of 25°C with alternating light periods (12 hours light/12 hours dark). All animals were fed by ad-libitum. The rats were randomly divided into eight groups (n=6 per group). Table 1 gives detailed information about the experimental groups and the chemicals used.

Before the experiment, the animals were kept fasting overnight. The blood and tissue samples were taken immediately after performing cervical vertebra dislocation per ethical rules, and kept at -80˚C for biochemical analyses. On the other hand, the harvested liver tissues were fixed in 10% buffered formaldehyde solution to perform the pathological examinations.

At the end of the experiment, systemic necropsies of the rats were performed, and macroscopic findings were recorded. Later, the liver tissues were fixed in 10% buffered neutral formalin for 72 h, they were dehydrated in graded alcohol series, embedded in paraffin wax, 4 µm thick sections of paraffin blocks were obtained, and stained with hematoxylin & eosin. The sections were evaluated by light microscopy (Olympus BX46) for histopathological evaluation of the following parameters: vascular congestion, hepatocyte damage, periportal inflammation, and microvesicular steatosis. For scoring, the liver sections were inspected at 10 randomly selected areas with a 40X objective. Scoring was done semi-quantitatively using light microscopy on the preparations from each animal and were reported for vascular congestion, hepatocyte damage, and periportal inflammation parameters as follows: 0-none, 1-mild, 2-moderate, and 3-severe. On the other hand, microvesicular steatosis was scored as 0 (absent) and 1 (present).

The activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma glutamyl transferase (GGT), total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), and malondialdehyde (MDA) were determined in the blood samples, while TAS, TOS, and MDA parameters were measured additionally in the liver tissue.

Serum TAS level was determined using an automated measurement method, which was studied by Erel (18) and serum TOS level was determined using a novel automated measurement method, also suggested by Erel (19).In this analysis, oxidants oxidize the "ferrous ion-o-dianisidine complex" to "ferric ion." The oxidation reaction is boosted by glycerol molecules. The ferric ion makes a colored complex with xylenol orange in an acidic medium. The color intensity, which can be measured spectrophotometrically, is related to the total amount of oxidant molecules present in the sample.

The sample size calculation was based on the aspartate transaminase levels. As calculated by the GPower program (v. 3.1, Kiel University, Germany), to compare the eight groups with a common standard deviation of 0.12, an effect size of 0.6, alpha error of 5%, and a power of 80% with the one-way ANOVA test, a total sample size of 48 cases is necessary.

Statistical Analysis

Statistical differences between the groups were determined with the one-way ANOVA test. The differences were considered statistically significant when the p values were less than 0.05. Statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 19.0, IBM, Armonk, New York 10504, NY, USA).

Results

Histopathological examinations of the control group (Group 1) revealed mild to moderate vascular congestion due to the resection of liver tissues (Figure 1). In the toxicity group (Group 2), moderate to severe hepatocyte damage was detected in 3 rats, and focal moderate hepatocyte damage was found in 3 rats. On the other hand, mild periportal inflammation was observed in 3 rats, while severe periportal inflammation was observed in 2 rats (Figure 2). Microvesicular steatosis was observed in 5 rats at variable rates (Figure 3).

Findings of the control+ozone group (Group 3) were the same as the control group findings, where only vascular congestion was observed (Figure 4). However, mild vascular congestion in 5 rats and mild focal hepatocyte damage in one case were noted in the control+melatonin group (Group 4) (Figure 5). In the control+ozone+melatonin group (Group 5), all rats had varying degrees of vascular congestion, one rat had mild periportal inflammation and focal mild hepatocyte damage, and one rat had focal mild hepatocyte damage (Figure 6). In the toxicity+ozone group (Group 6), mild periportal inflammation in two rats, mild hepatocyte damage in one rat and focal hepatocyte damage in one rat, and microvesicular steatosis in four rats were observed (Figure 7). The histopathological findings of the toxicity+melatonin group (Group 7) were similar to the findings of Group 6 (Figure 8). In toxicity+ozone+melatonin group (Group 8), focal mild hepatocyte damage in one rat, moderate focal damage in two rats, and severe focal damage in one rat were detected. Additionally, mild periportal inflammation was observed in three rats (Figure 9) and microvesicular steatosis in four rats.

Table 1. Details of the study groups.

Group ID	Group Definition	Chemicals and Doses	Administered via	Duration
Group 1	Control group	--	--	--
Group 2	Toxicity group	7 g/kg/day ethanol	Oral gauge	14 days
Group 3	Control + Ozone	95% O_2 + 5% O_3 0.5mg/kg ozone	Intraperitoneally	14 days
Group 4	Control + Melatonin	2 mg/kg melatonin	Intraperitoneally	14 days
Group 5	Control + Ozone + Melatonin	95% O_2 + 5% O_3 0.5mg/kg ozone + 2 mg/kg melatonin	Intraperitoneally	14 days
Group 6	Toxicity + Ozone	7 g/kg/day ethanol 95% O_2 + 5% O_3 0.5mg/kg ozone	Oral gauge Intraperitoneally	14 days
Group 7	Toxicity + Melatonin	7 g/kg/day ethanol 2 mg/kg melatonin	Oral gauge Intraperitoneally	14 days
Group 8	Toxicity + Ozone + Melatonin	7 g/kg/day ethanol 95% O_2 + 5% O_3 0.5mg/kg ozone 2 mg/kg melatonin	Oral gauge Intraperitoneally	14 days

Table 2. The mean values and standard deviations of AST, ALT, and GGT measurements.

Groups	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
1	42.85+7.24	154.60+17.27	ND
2	48.90+3.36	137.28+14.05	ND
3	76.32+42.65	438.18+367.28	0.63+1.55
4	78.73+31.22	432.95+151.57	0.25+0.61
5	45.11+8.68	198.10+36.65	ND
6	34.88+4.21	124.28+19.42	ND
7	24.42+4.054	97.46+16.93	ND
8	28.68+5.58	115.08+14.08	ND

*ND: Non detected.

There was no significant difference between the groups regarding vascular congestion ($p>0.05$). No statistically significant difference was found between Group 1, Group 3, Group 4, and Group 5 regarding the histopathological parameters ($p>0.05$). In the analysis performed between the control group and the toxicity group, there was no statistically significant difference considering vascular congestion. However, hepatocyte damage ($p=0.003$), and periportal inflammation ($p=0.020$) and steatosis ($p=0.004$) were significantly increased in the toxicity group.

When Group 2 was compared to Group 6, Group 7, and Group 8; it was seen that hepatocyte damage and periportal inflammation were significantly higher in Group 2 than Group 6 ($p=0.017$, and $p=0.039$, respectively). A similar significance was noted regarding periportal inflammation between Group 2 and Group 7 ($p=0.039$). No statistical significance was found between Group 2 and Group 8

(p>0.05). And there was no difference between any experimental groupconcerning congestion and steatosis (p>0.05).

Table 3. Serum and tissue TAS, TOS, and MDA levels (values are given as Mean±Standard deviation- SD).

Groups	Serum TAS ($\mu molH_2O_2Eq$ v/L)	Serum TOS ($\mu molH_2O_2Eq$ v/L)	Tissue TAS ($\mu molH_2O_2Eq$ v/ g wet tis- sue)	Tissue TOS ($\mu molH_2O_2Eq$ v/ g wet tissue	Serum MDA ($\mu molH_2O_2Eq$ v/L)	Tissue MDA ($\mu molH_2O_2Eq$ v/g wet tissue)
1	1.53+0.28	10.73+5.29	17.58+2.05	40.05+3.97	1.59+0.24	7.74+3.89
2	1.38+0.07	5.29+1.31	20.64+0.42	37.78+3.10	1.40+0.08	8.60+0.77
3	1.30+0.21	12.60+4.03	16.40+1.26	40.51+5.65	1.45+0.12	11.41+4.00
4	1.35+0.22	10.11+3.48	15.06+0.47	37.27+2.70	1.50+0.15	9.55+3.31
5	1.28+0.12	9.14+1.40	15.55+1.73	36.94+1.11	1.70+0.23	11.78+2.47
6	1.45+0.33	10.48+1.71	16.65+1.34	40.95+1.86	1.72+0.19	13.10+4.93
7	1.42+0.08	20.18+5.06	16.20+1.32	38.06+1.88	1.66+0.10	14.17+2.14
8	1.42+0.02	16.84+3.08	17.49+0.88	39.92+1.03	1.43+0.06	9.10+1.97

The serum enzyme (AST, ALT, and GGT) levels are shown in Table 2.Significantly elevated AST levels were detected in Group 4 when compared to Group 1 (p=0.021). AST enzyme levels were also higher in Group 6, Group 7, and Group 8 when compared to Group 1 (p=0.042, p<0.001, and p=0.032, respectively). Also, there was a significant difference between Group 6 and Group 7 (p=0.001).

The serum ALT levels were significantly higher in Group 4 (p=0.001), Group 5 (p=0.025), Group 6 (p=0.017), Group 7 (p=0.000), and Group 8 (p=0.028) after the results matched with negative control results. On the other hand, there was a significant difference between Group 4 (p=0.001), Group 5 (p=0.004), Group 7 (p=0.001) when compared to Group 2. The significant differences between almost all experimental groups were detected.

The mean and standard deviations for GGT levels were "0" in some groups. Hence, no significance tests could be done for GGT levels.

Table 3 shows the mean values and standard deviations of serum and tissue TAS, TOS, and MDA levels of all experimental groups.Only Group 5 and Group 7 had statistically significant differences when the serum TAS values were evaluated (p<0.001).Significant differences were detected between Group 2 and the following groups: Group 1 (p=0.012), Group 4 (p=0.039), Group 6 (p=0.005), Group 7 (p<0.001), and Group 8 (p<0.001) regarding serum TOS levels. On the other hand, Group 3 was only significantly different from Group 7 (p=0.017). Statistically significant differences were also detected between Group 4 and Group 7 (p=0.002), Group 5 and Group 7 (p<0.001), Group 5 and Group 8 (p=0.001), Group 6 and Group 7 (p=0.001), and Group 6 and Group 8 (p=0.001).

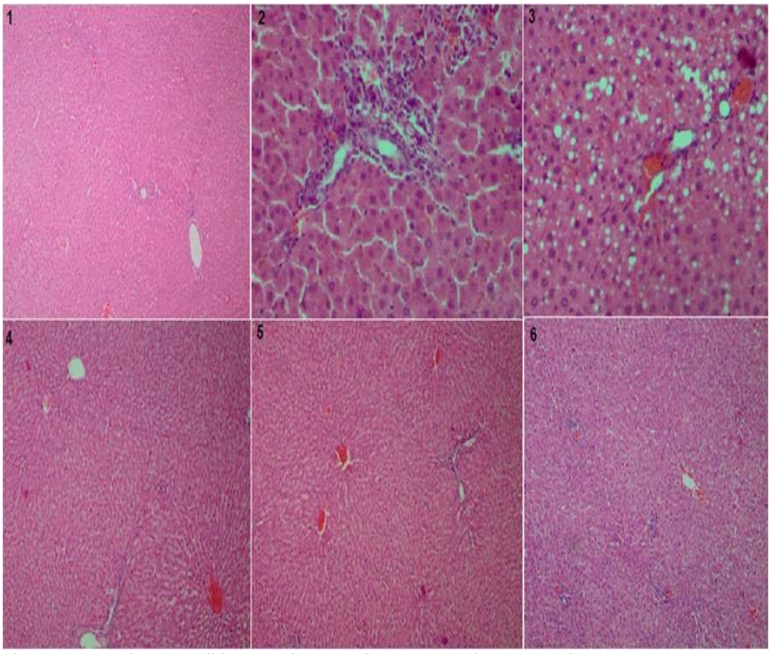


Figure 1: Control group, mild congestion vascular structures (H & E, 100x)
Figure 2: Toxicity group, periportal inflammation (H & E, 400x)
Figure 3: Toxicity group, microvesional steatosis (H & E, 400x)
Figure 4: Control+ ozone group, vascular congestion (H & E, 100x)
Figure 5: Control+ melatonin group, vascular congestion (H & E, 100x)
Figure 6: Control+ ozone+ melatonin group, hepatocyte injury and congestion (H & E, 100x)

When tissue TAS levels were evaluated, statistically significant differences were detected between the negative control and Group 2 (p<0.001) and Group 4 (p=0.015). Significant differences were also detected between Group 2 and Group 1 (p<0.001), Group 4 (p<0.001), Group 5 (p<0.001), Group 6 (p<0.001), Group 7 (p<0.001), Group 8 (p<0.001). Additionally, there was a difference between Group 5 and Group 6 (p=0.001), Group 8 (p=0.013) regarding tissue TOS levels.

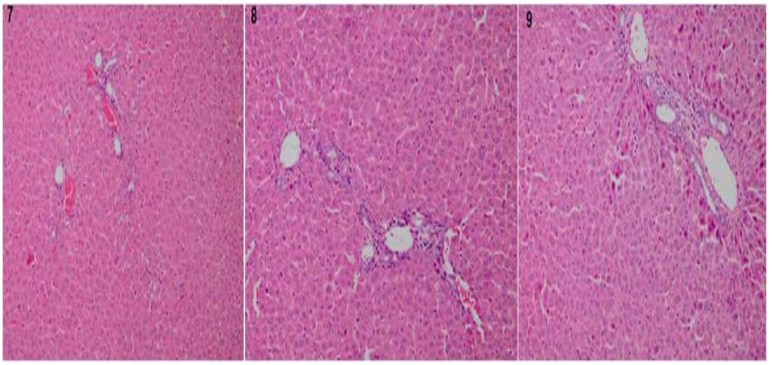


Figure 7: Toxicity + ozone group, hepatocyte injury and microvescular steatosis (H & E, 200x)
Figure 8: Toxicity + melatonin group, hepatocyte injury and periportal inflammation (H & E, 200x)
Figure 9: Toxicity + ozone + melatonin group, hepatocyte injury and periportal inflammation (H & E, 200x)

When the MDA levels were evaluated, it was seen that a significant decrease was detected in Group 6 (p=0.003) and Group 7 (p<0.001). A similar significance was determined between Group 2 and Group 8 (p=0.010). In addition, significantly increased MDA levels were detected in Group 6 (p=0.005) and Group 7 (p=0.001) when compared to Group 8.

The lowest tissue MDA levels were observed in Group 1, while the highest was detected in Group 7. Group 5 (p<0.001) and Group 7 (p=0.013) had decreased tissue MDA levels compared to Group 2. On the other hand, increased levels of MDA was detected in Group 7 (p= 0.017) compared to Group 4 and Group 8 (p=0.002).

Discussion

Alcoholic liver damage can be seen only with steatosis. However, cirrhosis and hepatocellular carcinoma show a continuous spectrum. Inflammation and oxidative damage are known to play acrucial role in the pathogenesis of this damage (14).This study demonstrated the effects of melatonin and ozone on the reduction of oxidative damage in alcoholic liver disease by evaluating serum enzyme levels, serum and tissue oxidant and antioxidant levels, and histopathological findings.

Quitting alcohol use is the backbone of therapy for patients with ALD, no matter at what stage. However, different drugs, chemical agents, and natural products that target specific pathways have been proposed for ALD treatment. Oxidative stress has a vital role in the pathogenesis of ALD.Manyin-vivo and in-vitrostudies with antioxidant agents were performed(2, 15, 16).

Ozone, melatonin and combined treatment options produced a statistically significant reduction of alcohol-induced liver damage as suggested by the serum transaminases levels. The transaminases ALT and AST are shown to be reliable markers of direct hepatocyte damage caused by alcohol or any other chemical. These enzymes are intracellular, and thus, can enter the circulation after toxicity-mediated cellular membrane damage(17). Our results showed that serum AST and ALT levels were decreased in the toxicity group after ozone, melatonin and combined treatment applications. Similar to our study, Hu et al. found that melatonin administration in alcohol-applied mice decreased AST and ALT values (18). In addition to this study, similar outputs have been available in the current literature about the decreased AST and ALT levels in hepatic toxicity groups after treatment with an agent(8, 19, 20). Therefore, wecan claim that in the hepatic toxicity model, ozone and melatonin cause either cell membrane stabilization or prevent its damage by free radicals. Typically high serum gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) levels are expected in ALD, which were not measured in our study.

It was reported that some chemical agents such as melatonin increase the TASlevels in the organism by increasing antioxidant enzymes activity and decrease the TOSlevels by decreasing oxidative damage markers level (21, 22). On the other hand, decreased levels of the oxidative stress marker MDA revealed that a chemical, drug, or a natural compound positively modulated oxidative stress and strengthened the antioxidant system (23). The results of the present study in terms of TAS, TOS, and MDA activity are in contrast with the current literature. Most of the studies pointed out that melatonin or ozone treatment led to a significant decrease in the MDA levels in the toxicity groups and a significant increase in the SOD and GSH levels(20, 23, 24). Additionally, another study proved that CCL_4 increased the MDA and decreased the antioxidant enzyme levels in the toxicity group, while melatonin prevented MDA elevation in the CCL4-induced hepatotoxicity group (21).

When our results were evaluated, it was seen that MDA levels were lower in the toxicity groups than the treatment groups, the TOS activity was lower in the toxicity groups than the treatment groups, and the TAS activity was similar in the toxicity and treatment groups. Two questions can be raised at this point: “May ozone and melatonin treatments have additive effect concerning the tissue TOS levels?” and “Does alcohol haveadditive effects on serum levelsregarding oxidation?” In light of the biochemical results of our study, we can say that melatonin treatment increases the oxidative activity in the toxicity group. Thus, it has been concluded that, although the histopathological results suggest some benefit, the use of melatonin in terms of oxidation may worsen the prognosis. These conflicting findings need further elucidation.

Although several studies are evaluating the effects of some agents, drugs or chemicals on liver damage (23), limited publications are assessing the effects on liver morphology (25, 26). The damage that alcohol causes is characterized by vacuolar hepatic cell degeneration, microvesicular steatosis, and periportal inflammation. The ozone-alone treated group was histopathologically similar tothe control group. Besides, the only-melatonin treated group had similar effects with the only-ozone treated group. As to the literature, melatonin and ozone applications led to a histopathological recovery in the toxicity groups (8,18, 20, 26, 27). The same studies expressed that free radicals were also known to initiate inflammatory cell infiltration, thereby causing indirect liver injury (28). Becausemelatonincan scavenge free radicals,we may expect a decline in the inflammatory cell infiltration. Our histopathological results stated that ozone-alone administration was a better choice compared to melatonin-alone administration in preventing hepatocyte damage and periportal inflammation. Additionally, ozone therapy had similar effects with the melatonin treatment concerning microvesicular steatosis. It was detected that the combined administration of ozone and melatonin was less effective than single administrations.

Consequently, after our study there are many questions to

ask but the important one is: Apart from the antioxidant effect of ozone and melatonin, can there be different mechanisms that make ozone and melatonin therapeutic?

Limitations

Overall, the study has some limitations. The methodology of our study should be extended to cover other oxidant and antioxidant parameters. For a better assessment of the effects of ozone and melatonin administration, additional oxidant and antioxidant parameters such as SOD, CAT, LPO, and GSH should be evaluated. In addition, advanced histopathological techniques (additional and more complex staining techniques), as well as molecular methods, should be used to get more comprehensive data. Also, serum GGT levels are expected in ALD, which were not measured in our study.

Conclusion

Only melatonin treatment and combined ozone melatonin treatment had regulatory effects on the AST levels, while melatonin alone, ozone alone, and combined ozone+melatonin treatment had regulatory effects on the ALT levels.The TAS, TOS, and MDA levels were not parallel with current literature, however; administration of melatonin and/or ozone with alcohol significantly increased oxidant levels.In the light of histopathological findings, we can postulate that melatonin and ozone administrations are beneficial for alcohol-induced hepatotoxicity, however; ozone application seems to be superior to melatonin. The present study can speculate that the melatonin and ozone administration can be useful in clinics after confirmation by further studies.

Acknowledgements:

*This study was supported by Kafkas University, Scientific Research Project Council under the project number: 2016-TS-86.

** The authors declare that they have no conflict of interest.

****This study was approved by the Local Ethics Committee of Animal Experiments at Kafkas University (IRB number: KAU-HADYEK/2016-054).*

References

1. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. World J Gastroenterol. 2014 20(33): 11684-99.

2. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. World J Gastroenterol. 2014 20(47): 17756-72.

3. Köker G, Şahintürk Y, Çekin AH. Alkolik Karaciğer Hastalıkları. Güncel Gastroentereloji Dergisi. 2015, 19(2): 104-111

4. Crabb DW. Pathogenesis of alcoholic liver disease: Newer mechanisms of injury. Keio J Med1999; 48: 184-188

5. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, andage: a prospective population study. Hepatology. 1996; 23: 1025-1029

6. LeónFernández OS, Ajamieh HH, Berlanga J, Menéndez S, Viebahn- Hánsler R, Re L, et al. Ozone oxidative preconditioning is mediatedby A1 adenosine receptors in a rat model of liver ischemia/reperfusion. Transplant 2008, 21(1): 39-48.

7. Özlem Güzel, Esma Yildar, Dilek Olgun Erdikmen. Medikal Ozon ve Veteriner Cerrahide Kullanımı. J Fac Vet Med İstanbul Üniv. 2011, 37 (2): 177-184.

8. Tezcan AH, Ozturk O, Ustebay S, Adali Y, Yagmurdur H. The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. Pharmacol Rep. 2018, 70(2): 340-345.

9. Reiter RJ. Functional aspects of the pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals. Eur J Endocrinol. 1996, 134:412-420.

10. Ianas 0, Olivescu ' R, Badescu I. Melatonin involvement in oxidative processes. Rom J Endocrinol. 1991; 29:117-123.

11. E. Sibel Namiduru, İclal Meram, Mehmet Tarakcioglu. Melatonin. The Medical Journal of Kocatepe. 2001, 2: 139- 146.

12. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 2011.

13. Schulz KF, Altman DG, Moher D. The consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials (TurkishTranslation). Euras J Fam Med 2013, 2: 1-10.

14. Vidali M, Stewart SF, Albano E. Interplay between oxidative stress and immunity in the progression of alcohol-mediated liver injury. Trends Mol Med. 2008 Feb;14(2):63-71.

15. Lu SC, Martinez-Chantar ML, Mato JM. Methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcoholic liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21 Suppl3:S61-4

16. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD002235.

17. Lu B, Xu Y, Xu L, Cong X, Yin L, Li H, Peng J. Mechanism investigation of dioscin against CCl4-induced acute liver damage in mice. Environ Toxicol Pharmacol. 2012 Sep;34(2):127-135.

18. Hu S, Yin S, Jiang X, Huang D, Shen G. Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. Eur J Pharmacol. 2009;616(1-3):287-92.

19. Ogeturk M, Kus I, Kavakli A, Zararsiz I, Ilhan N, Sarsilmaz M. Effects of melatonin on carbon tetrachloride-induced changes in rat serum. J Physiol Biochem. 2004, 60(3):205-10.

20. Sigala F, Theocharis S, Sigalas K, Markantonis-Kyroudis S, Papalabros E, Triantafyllou A, Kostopanagiotou G, Andreadou I. Therapeutic value of melatonin in an experimental model of liver injury and regeneration. J Pineal Res. 2006, 40(3):270-9.

21. Ničković VP, Novaković T, Lazarević S, Šulović L, Živković Z, Živković J, Mladenović B, Stojanović NM, Petrović V, Sokolović DT. Pre- vs. post-treatment with melatonin in CCl(4)-induced liver damage: Oxidative stress inferred from biochemical and pathohistological studies. Life Sci. 2018, 4. pii:S0024-3205(18)30184-X.

22. Ohta Y, Kongo-Nishimura M, Matsura T, Yamada K, Kitagawa A, Kishikawa T. Melatonin prevents disruption of hepatic reactive oxygen species metabolism in rats treated with carbon tetrachloride. J Pineal Res. 2004;36(1):10-7.

23. Gul H, Uysal B, Cakir E, Yaman H, Macit E, Yildirim AO, Eyi YE, Kaldirim U, Oztas E, Akgul EO, Cayci T, Ozler M, Topal T, Oter S, Korkmaz A, Toygar M, Demirbag S. The protective effects of ozone therapy in a rat model of acetaminophen-induced liver injury. Environ Toxicol Pharmacol. 2012, 34(1):81-6.

24. Gultekin FA, Bakkal BH, Guven B, Tasdoven I, Bektas S, Can M, Comert M.Effects of ozone oxidative preconditioning on radiation-induced organ damage inrats. J Radiat Res. 2013 Jan;54(1):36-44.

25. Mortezaee K, Majidpoor J, Daneshi E, Abouzaripour M, Abdi M. Post-treatment ofmelatonin with CCl (4) better reduces fibrogenic and oxidative changes in liverthan melatonin co-treatment. J Cell Biochem. 2018 Feb;119(2):1716-1725.

26. Adali Y, Eroğlu HA, Makav M, Guvendi GF. Efficacy of Ozone and SeleniumTherapy for Alcoholic Liver Injury: An Experimental Model. In Vivo. 2019May-Jun;33(3):763-769.

27. Mishra A, Paul S, Swarnakar S. Downregulation of matrix metalloproteinase-9 bymelatonin during prevention of alcohol-induced liver injury

in mice. Biochimie.2011 May;93(5):854-66.
28. Noguchi T, Fong KL, Lai EK, Alexander SS, King MM, Olson L, et al. Specificity of a phenobarbital-induced cytochrome P-450 for metabolism of carbon tetrachloride to the trichloromethyl radical. Biochem Pharmacol. 1982;31(5):615-24.

Derleme Makalesi / Review Article

900 Megahertz Dalga Frekansına Sahip Elektromanyetik Alanın Biyolojik Sistemler Üzerindeki Olası Etkilerine Bilimsel Yaklaşım: Derleme

The Scientific Approach to the Possible Effects of Electromagnetic Fields With 900-Megahertz Frequency Waves on Biological Systems: Review

Sibel TÜREDİ [1], Hatice HANCI [2], Ersan ODACI[2]*

1 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa
2 Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Öz.

Günümüzde cep telefonları/akıllı telefonların kapasitesinin artması ve fiyatlarındaki azalma ile birlikte cep telefonlarının kullanımı da hızla yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, her teknolojik ilerlemenin ve aşırı kullanımının olumsuz bir yönü olabileceği düşüncesi ile pek çok araştırmacı elektromanyetik alanın insan vücudundaki etkilerini araştırmaya yönelmiştir. Elektromanyetik alanın insan vücudundaki pek çok sistemi olumsuz etkileyerek özellikle kanser, infertilite, sinir dokusu dejenerasyonu, kardiyolojik hasar gibi pek çok hastalığa sebep olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi çok düşük frekanslı elektromanyetik alanın insanda sınırlı kanıta sahip kanserojen ve hayvan deneylerinde "yeterli kanserojen" olarak tanımlanan grup 2B'de sınıflandırmıştır. Bu nedenle, cep telefonu kaynaklı radyasyon maruziyetinin neden olduğu biyolojik etkileri incelemek son derece ciddi ve zor bir araştırma süreci olarak görünmektedir. Bu çalışmada, elektromanyetik alan maruziyeti konusunda toplum bilincine katkı sağlamak ve araştırmacılara yeni ve farklı fikirler verilebilmesi adına elektromanyetik alanın olası biyolojik etkileri, incelenen literatür kaynaklar seviyesinde derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Elektromanyetik Alan, Cep Telefonu, İnfertilite, Nöron Sayısı, Kalp, Sıçan

Abstract

The use of mobile phones has become widespread rapidly with the increase in the capacity of mobile phones/smart phones and the decrease of prices in novadays, However, many researchers have turned to the effects of electromagnetic fields on the human body whit the idea that the overuse of every technological advance will be have a negative aspect. A large number of studies investigating EMF exposure and the health effects of it focused on particularly cancer, reproductive health, diseases caused by nevre tissue necrosis and hearth diseases. Extremely low frequency magnetic fields has been classified in group 2B which is the category of limited evidence of carcinogenity in humans and sufficient evidence of carcinogenity in experimental animals by The International Agency for Research on Cancer. Therefore, to examine the biological effects caused by cell phone induced radiation exposure appears as an extremely serious and difficult research process. In this study, possible biological effects of electromagnetic field were reviewed in the light of the literature sources, in order to community awareness about exposure and to give different ideas to researchers.

Key words: Electromagnetic Field, Cell Phone, Infertility, Neuron Count, Heart, Rat

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Sibel Türedi

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
63000, Şanlıurfa, Türkiye
Tel +90 414 318 1491

e-mail:
sibelturedi3361@hotmail.com;
sibelturedi@harran.edu.tr

Geliş tarihi / Received:
17.01.2020

Kabul tarihi / Accepted:
03.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.676567

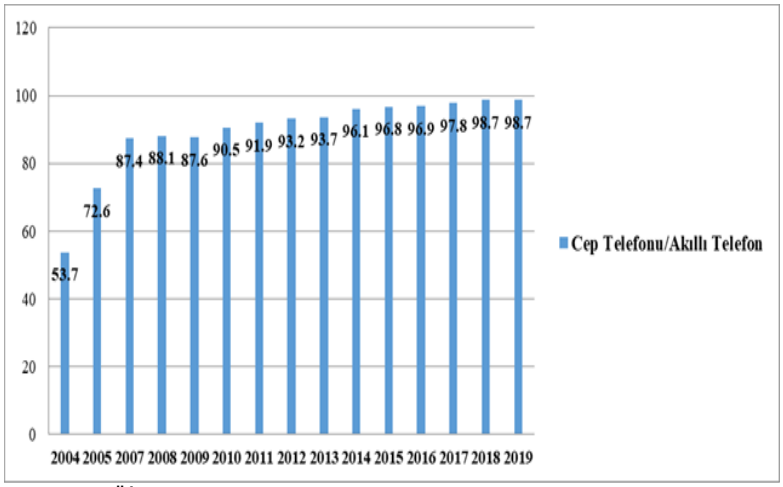
* Prof. Dr. Ersan Odacı hocamız vefat etmiştir

Giriş

Yaşam alanımızda bulunan radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları, uydu iletişim sistemleri, elektrikli ev aletleri, baz istasyonları ve bilgisayarlar gibi tüm elektronik eşyalar çalışırken elektromanyetik alan oluşturmaktadır (1, 2). Mobil internet ve kablosuz erişimin kolay elde edilebilir olmasının yanı sıra söz konusu cep telefonları/akıllı telefonların kapasitesinin artması ve fiyatlarındaki azalma ile birlikte cep telefonlarının kullanımı da hızla yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte, her teknolojik ilerlemenin ve aşırı kullanımının olumsuz bir yönü vardır. Özellikle genç nüfusun cep telefonu kullanma oranındaki artış düşünüldüğünde gençlerin çok ciddi bir tehlikeyle karşı karşıya olduğu bir gerçektir (2-5). Son on yılda modern iletişim teknolojilerinin hızla ilerlemesi ile birlikte hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelen cep telefonlarının güncelliğini koruyan en önemli elektromanyetik alan (EMA) kaynaklarından biri olduğu belirtilmektedir (6). Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) çok düşük frekanslı manyetik alanı insanda sınırlı kanıta sahip kanserojen ve hayvan deneylerinde "yeterli kanserojen" olarak tanımlanan 2B grubunda sınıflandırmıştır (7, 8). Cep telefonu şirketleri abonelerini sürekli olarak ürünlerinin güvenliği konusunda güvence altına alsa da, cep telefonlarının biyolojik sistemler üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren hayvan ve insan deneylerine dayanan raporlar gün geçtikçe artmakta (1, 9, 10) ve özellikle kanser, üreme sağlığı, sinir dokusu bozulması ile seyreden hastalıklar ve kalp hastalılarına odaklanılmaktadır (7).

Cep telefonu telekomünikasyon sistemlerindeki modern gelişmeler yüksek enerjili radyofrekans (RF) dalgaları ile korelasyon halinde olan sinyal frekansındaki bir artış ile ilişkilidir. Cep telefonu sisteminin ilk gelişimi 1980 yılında 902.5 Megahertz'de (MHz) çalışan Analog NMT (Nordic Mobile Telephone) sistemidir. Daha sonraki yıllarda 902.4 MHz RF ile çalışan GSM (global system of mobile communications) operatörleri ve devamında 1800 MHz bir RF aralığında düşük manyetik alanla ilişkili DCS (Digital Cellular System) operatörleri ortaya çıkmıştır. (11). Ayrıca, belirli ülkelerde radyo dalgaları farklı frekans bandında iletilir. Amerika Birleşik Devletleri ağ operatörleri 850/1900 MHz'de çalışırken çoğu Avrupa ve Asya ülkeleri operatörleri de 900/1800 MHz hızında çalışmaktadır. TÜİK 2019 yılı istatistiksel verileri incelendiğinde 2004-2019 yılları arasındaki göre cep telefonu kullanımındaki ciddi derecedeki artış (12) grafiği belirgin şekilde dikkat çekmektedir (Grafik 1). Cep telefonu kullanımındaki artış ile özellikle GSM 900 sisteminin daha yaygın kullanılmasından dolayı bu çalışmada 900 MHz'lik EMA maruziyetinin biyolojik etkilerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.

EMA, etkisine göre iyonize ve non-iyonize elektromanyetik radyasyon şeklinde iki ana başlık altında toplanabilir. İyonize radyasyonlar, enerjisini, içinden geçtiği ortama aktararak ortamdaki atomları iyonlaştırabilecek enerjiye sahip olan türdedir. Bu ışınlara fazla maruz kalmak, hücre organellerinin hasara uğramasına ve DNA zincirinin bozulmasına yol açabileceğinden dolayı tehlikelidir. (13). Non-iyonize radyasyonlar ise içinden geçtiği ortamdaki atom bağlarını iyonlaştıramayacak kadar düşük enerjilidir. Cep telefonları da iyonize olmayan radyasyon grubu içerisindedir. Bu alanlar mesafe, güç ve maruz kalma süresi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak vücutta ısıl etki (ısı artışı) oluştururlar; hatta bazı uzmanlarca biyolojik etkilere de sebep olabileceği öne sürülmektedir (13). Patofizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte insan vücudu üzerinde iki türlü biyolojik etkiden bahsedilmektedir. Birincisi, RF'nin doku veya vücut ısısında bir artışa yol açabilecek ısıtma özelliklerine sahip olduğu ve özellikle yüksek frekanslarda meydana gelen *"termal etki"* etkidir. Termal etkiler hücre fonksiyonunun bozulmasına ve hasar gelişmesine neden olabilir. İkincisi, vücut emiliminden oluşan elektriksel akımının geçişine bağlı olarak hücre zarı bütünlüğünün bozulmasıyla ortaya çıkan *"termal olmayan etki"* dir. RF kaynaklı EMA, nöronların elektrik aktivitesini, genomik yanıtlarını, nörotransmitter dengelerini, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini etkiler (14, 15).



Grafik 1. TÜİK, Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması, 2004-2019

İnsan vücudunun çeşitli bölgeleri enerjinin emilimi/soğurulması açısından artan frekansa göre farklı karakterler gösterir. Soğurulan elektromanyetik alan dokuda bir sıcaklık artışına neden olarak doku hasarına neden olabilir ve EMA'nın bu hasar, doku ile yaptığı etkileşimin türüne, dokuda soğurulan enerji miktarına ve maruz kalma süresine göre değişkenlik gösterebilir. Bu şekilde dokunun birim kütlesinde soğurulan enerji "doz" olarak tanımlanır ve özellikle dış ortamdaki enerji miktarından çok, enerjinin dokudaki soğurulma oranı önemlidir (16). Bu durumu içeren bir "Özgül Soğurma Oranı" birimi; SAR=Enerji / (Kütle x Zaman)=Joule/Kg.s = Watt/kg olarak tanımlanmıştır (17). İnsan sağlığı ile ilgili EMA etkilere ait limitleri belirleyen ulus-

lararası kuruluşlardan en önemlileri "Uluslararası İyonlaştırıcı Olmayan Radyasyon Komitesi (INIRC)" ve "Uluslararası Radyasyondan Korunma Kurumu (IRPA)"dır. Bu kuruluşların belirlediği, temel limitler ve türetilmiş limitler olmak üzere iki tip limit vardır. Temel limit olarak ortalama insanda vücut sıcaklığını 1°C arttıracak elektromanyetik enerji soğurulmasının zararlı olduğu düşüncesinden yola çıkılmıştır. Uluslararası İyonlastırıcı Olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi (ICNIRP) genel halk için temel limiti 50 kat güvenlik payı ile 0.08 W/kg, günün belirli saatlerinde bulunulan iş yerleri için 10 kat güvenlik payı ile 0.4 W/kg SAR değeri olarak belirlemiştir. Ölçülebilir türetilmiş limitlere geçildiğinde 900 MHz ve 1800 MHz Groupe Speciale Mobile (GSM) sistemleri için sınır değerler, sırasıyla; 42 V/m ve 59 V/m (güç yoğunluğu olarak 4.5 W/m² ve 9 W/m2) olarak belirlenmiştir (18, 19). Türkiye'de genel yaşam alanlarında GSM 900 ve 1800 MHz sistemleri için ICNIRP esas alınarak hazırlanan sınır değerler Tablo 1'de gösterilmiştir (20). Günlük yaşantımızın vazgeçilmez bir parçası haline gelen cep telefonları, pek çok fonksiyonel özellikleri ile yaşantımızı kolaylaştırmakla birlikte, neredeyse bağımlısı haline geldiğimiz bu teknolojinin uzun süre kullanıldığında ya da gebeliğin herhangi bir döneminde kontrolsüz kullanıldığında, insan sağlığı üzerine ne gibi etkileri olabileceği ciddi bir endişe ve merak kaynağıdır. Bu çalışmada, pek çok bilim dalının son derece popüler bir araştırma konusu olan cep telefonlarının biyolojik etkileri, sinir sistemi kardiyovasküler sistem ve gonadal hasarı üzerine gözden geçirilmiş ve muhtemel olumsuz etkileri değerlendirilmiştir.

EMA ve Sinir Sistemi Etkileri

Sinir sistemi tüm aktivitesini nöronal alt sistemler içinde veya arasında sınırlanma ve uyarılma süreçlerinin dinamik etkileşiminin sonucunda gerçekleştirir. Bu etkileşimde herhangi bir nedenden dolayı meydana gelen yetersizlik patolojik olarak sonuçlanabilir. Kan-beyin bariyeri, kan akımı ile beyin parankimi arasındaki moleküllerin geçişini kısıtlayan vasküler endotel hücreleri ve perivasküler astrositlerden oluşan karmaşık bir hücresel sistemdir ve MSS açısından hayati rol oynar. Kan beyin bariyeri, beyin ısısında artış, beyin kılcallarında yüksek ozmolaritede bulunan maddelerin varlığı gibi çeşitli etmenlerin varlığında bütünlüğünü kaybedebilmektedir. Behari (2003) yapmış olduğu çalışmasında mikrodalga alanlarının kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde değişikliğe yol açtığını ifade ederken (21), Nittby ve arkadaşlarının (2009) çalışma sonuçları da bu çalışmayı destekler nitelikte olup, GSM-900 cep telefonu kaynaklı elektromanyetik alana maruziyetin memeli beyninde kan-beyin bariyeri geçirgenliğini artırdığı ve böylece nöronal dejenerasyona neden olduğu rapor edilmiştir (22).

Memeli hipokampusunda Dentate girusun (DG) hafıza örüntüsünün ayrımında görev aldığı, ortogonal tanımlamaların oluşumunda aracılık ettiği ve yaşam boyunca nörogenezis merkezi olarak görev aldığı varsayımlar arasındadır (23). 900 MHz EMA'ya (prenatal dönem boyunca/hergün/günde bir saat) maruz kalmış yavruların DG'de meydana getireceği etkilerin postnatal 4. haftada incelendiği bir çalışmada, DG'sindeki granüler hücre sayısının anlamlı derecede azaldığı ve hipokampusun bu bölgesindeki nörogenezisin negatif olarak etkilendiği bildirilmiştir (24). Baş ve arkadaşlarının (2013) yapmış oldukları çalışmalarında prenatal dönem EMA maruziyeti sonucunda postnatal dönemde Cornu Ammonis'in piramidal hücre sayısında anlamlı derecede azalma olduğu ve piknotik hücrelerle hücre kaybının açıkça görülebildiği ifade edilmiştir (25). Kerimoglu ve arkadaşlarının (2016) ergenlik boyunca, uzun süreli ve sürekli 900 MHz elektromanyetik alana maruz kalan erkek sıçanların hipokampus morfolojisini inceledikleri çalışmalarında, piramidal hücre sayısında azalma meydana geldiği ve çalışmanın sonuçlarına bakılarak ergenlik döneminde maruz kalınan EMA'nın beyin üzerinde meydana getirdiği değişikliklerin erişkin dönemde halen gözlemlenebilir olduğunu vurgulamışlardır (26). Balaguru ve arkadaşları (2012) elektromanyetik alanın kan-beyin bariyerini zayıflatarak MSS'de meydana getirdiği etkiler için spinal cordun bir EMA anteni olarak görev yapabileceğini öne sürmektedirler ve bu durumda spinal kordun EMA'dan etkilenmesinin kuvvetle muhtemel olduğunu söylenilebilir (27). Odacı ve arkadaşlarının (2013) çalışmalarında gebelik dönemlerinin 13-21. günleri arasında EMA etkisi uyguladıkları sıçan yavrularının spinal kord dokusunda ciddi morfolojik hasar ile birlikte, öğrenme ve motor davranışların etkilendiği rapor edilmiştir (28). Anmari ve arkadaşları da (2008) yapmış oldukları çalışmalarında bu çalışmayı destekler nitelikte olup, statik manyetik alanların duygusal değişimlerin ve bilişsel bozuklukların (özellikle dikkat bozuklukları) meydana gelmesine neden olduğunu belirtmiştir (29). Kerimoğlu ve arkadaşlarının (2016) ergenlik dönemleri boyunca günde 1 saat süre ile 900 MHz elektromanyetik alana maruz kalan sıçanların lomber omurilik morfolojisini inceledikleri çalışmalarında gri maddede düzensizlik ve vakuolizasyon, beyaz maddenin gri madde içine infiltrasyonu, glial hücre apoptozisinde artış olduğu ifade edilmiştir (30). Literatürde yer alan bazı çalışmalar, EMA'nın doğum öncesi uygulamasını takiben serebellar kortekste Purkinje hücrelerinin gelişiminin etkilenebileceğini göstermiştir. Sönmez ve arkadaşları (2010) dişi sıçan serebellumunu stereolojik olarak inceledikleri çalışmalarında gebelikte maruz kalınan EMA'nın sıçan Purkinje hücre sayısında azalmaya neden olduğunu rapor etmişlerdir (31). Yine gebelik döneminde 900 MHz EMA'ya maruz bırakılan sıçanların dişi yavrularının postnatal 32. günde beyincikleri nin incelendiği bir diğer çalışmada da EMA maruziyeti sonucunda Purkinje hücre diziliminde bozulma ve Purkinje hücre sayısında anlamlı derecede azalma olduğu, piknotik hücreler ve koyu sitoplazmalı nöronların gözlemlendiği ifade edilmiştir (32). Haghani ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu, prenatal EMA maruziyetinin sıçan yavrularının

serebellumu üzerindeki potansiyel etkilerini araştırdıkları çalışmalarında ise EMA maruziyetinin Purkinje hücrelerinde elektrofizyolojik değişikliklere yol açtığı ifade edilmiştir (33).

Tablo 1. Türkiye'de kontrolsüz etkilenme için sınır değerler

	Frekans Aralığı			
	900 MHz		1800 MHz	
	Tek bir cihaz için sınır değer	Ortamın toplam sınır değeri	Tek bir cihaz için sınır değer	Ortamın toplam sınır değeri
Elektrik Alan **şiddeti**	10.23 (V/m)	41.25 (V/m)	14.47 (V/m)	58.34 (V/m)
Manyetik Alan **şiddeti**	0.027 (A/m)	0.111 (A/m)	0.038 (A/m)	0.157 (A/m)
Güç **yoğunluğu**	0.28 (W/m^2)	4.5 (W/m^2)	0.56 (W/m^2)	9.0 (W/m^2)

MHz, Megahertz; V/m, Volt/metre; A/m, Amper/metre; W/m2, Watt/metre kare

Periferik sinir sistemi (PSS) vücudun doku ve organları ile beyin ve spinal kord arasında duyusal ve motor (efektör) bilgi taşımaktadır (34) ve bu yapıların normal işleyişi vücut fonksiyon bütünlüğü için oldukça önemlidir (35). Choi ve arkadaşlarının (2013) yaptıkları bir çalışmada EMA maruziyeti sonucunda miyelinli akson dejenerasyonu ve miyelinizasyonu tamamlanmamış sinir liflerinin gözlemlendiği ifade edilmiştir (36). Çomelekoğlu ve arkadaşlarının EMA'nın sıçan siyatik sinirine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında 4 hafta süre ile günde bir saat EMA'ya maruz kalan sıçanların sinir aksiyon potansiyelinde azalma gözlemlenmiştir. Ek olarak EMA etkisine maruz kalan sıçanların siyatik sinir dokularında dejenere miyelinli sinir liflerine rastlandığı ve akson çapı/sinir lifi çapı oranlarında artış gözlemlendiği belirtilmiştir (37). Bu çalışmalardan yola çıkılarak EMA'nın periferik sinir sistemine ait yapılarda meydana getirdiği morfolojik değişikliklerin PSS'ye bağlı fonksiyonel görevlerin yerine getirilmesinde aksaklıklara sebebiyet verebileceği söylenebilir.

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda ise yüksek frekanslı elekromanyetik alanların meydana getirdiği etkilerin aksine düşük frekanslı EMA'nın nöron gelişimi ve farklılaşması üzerine olumlu etkileri olabileceği görüşü yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada düşük frekanslı EMA (1 mT, 50 Hz) etkisine maruz bırakılan fare hipokampusunda nörogenezisin uyarılması ile birlikte nöronal kök hücre sayısının arttığı ve 1 mT'lik EMA uygulamasından 30 gün sonra bu kök hücrelerin yaklaşık %50'sinin yetişkin hale ulaşabildiği ve DG'da sinaptik ağ vasıtası ile entegre olduğu belirtilmiştir (38). Podda ve arkadaşlarının (2014) düşük frekanslı elektromanyetik alanların (50 Hz=1 mT) fare hipokampüsünde yenidoğan nöronların hayatta kalmasına olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında EMA'nın hipokampal nöronal kök hücre çoğalmasını ve nöronal farklılaşmasını indüklediği rapor edilmiştir (39). Loreto ve arkadaşları (2008) yetişkin sıçan kortikal nöronlarına uygulanan 50 Hz EMA sonucunda kültüre edilen kortikal nöronlarda apopitozise gitme oranlarının azaldığını belirtmişlerdir (40).

Bu çalışmalardan yola çıkılarak yüksek frekans aralığına sahip EMA'nın beyin, beyincik ve omurilik gibi MSS'ni oluşturan organların ve PSS'nin yapısal ve fonksiyonel yapılarının gelişiminin ve morfolojisinin üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu söylenilebilir. Bu durumun gerek manyetik alan oluşturan pek çok cihazın beyine ve diğer sinir sistemini oluşturan organlara yakın kullanılması, gerekse EMA'ın etkilerinin ve sonuçlarının EMA'a olan mesafeye ve etki süresine bağlı olarak değişmesi ile açıklanabilir. Aynı zamanda tedavi amaçlı da kullanılabilen düşük frekans aralığına sahip EMA'nın nöronal gelişme, farklılaşma ve hayatta kalma üzerinde olumlu etkileri olabileceği de söylenilebilir.

EMA ve Reprodüktif Etkileri

Erkek üreme sisteminde spermatogenezis süreci, hipotalamus, hipofiz bezi ve testis arasındaki çapraz iletişimine dayanan karmaşık süreçlerin düzenlenmesi altındadır. Bu sürecin endokrin uyarımı, testiste Leydig hücreleri tarafından üretilen testosteron hormonu aracılıyla etki eden folikül uyarıcı hormon ve lüteinizan hormon tarafından çalıştırılır. Hormonal sinyallerin yanı sıra, sertoli hücreleri ve peritubular hücreleri spermatogenezin mitotik ve mayotik fazlarını kontrol etmek için çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin içeren bu karmaşık sinyal oluşturma aşamalarında kilit rol rol oynamaktadırlar (41). Sommer ve arkadaşları (2009), RF'ye (özellikle Evrensel Mobil Telekomünikasyon Sistemi) sürekli maruz kalan farelerin yavrularında büyüme, gelişme ve doğurganlık potansiyelini takip etmiş ve yavruların gelişimi açısından erkek üreme sistemi üzerine hiçbir etkisi olmadığı bildirmiştir (42). Tarulli ve arkadaşları (2013) genç erkeklerde Sertoli hücrelerinin olgunlaşma ve farklılaşma sürecinin erken dönemlerinde meydana gelebilecek bozulmalar sonucunda, spermatogenezde problemler meydana gelebileceği ve bu durumun infertiliteye yol açabileceğini ifade etmektedirler (43). EMA'nın biyolojik etkilerinden biri de dokulardaki sıcaklık artışıdır. EMA altında rektal sıcaklık ve kortizol seviyeleri arasında bir ilişki olduğu ve bununda hipotalamik seviyede rol oynayan spesifik olmayan bir stres faktörü olabileceği yönünde fikirler bulunmaktadır (44, 45). İnsan testisleri, optimum spermatogenez için vücut sıcaklığından $2C^0$ daha düşük fizyolojik sıcaklıklara ihtiyaç duyar. Yüksek yoğunluklu RF, testislerde termal etkilere yol açarak sıcaklık artışına sebep olur. Maruziyete bağlı olarak, testiküler veya vücut sıcaklığındaki bir artış, spermatogenezin bozulmasına neden olabilir (46, 47). Mann ve arkadaşlarının 24 tane gönüllü ile 900 MHz EMA maruziyetinin kortizol seviyesindeki değişimini inceledikleri çalışmada ilk bir saat içerisinde kortizol seviyesinde geçici bir yükselme olduğunu ifade etmişler ve bu geçici değişimin nöroendokrin fonksiyonu bozduğu yönünde bir yorum yapılamayacağını bildirmişlerdir (48). Koyu ve arkadaşlarıda (2005) 900MHz dalga frekansında

EMA (4 hafta/ haftada 5 gün/günde 30dk) etkisinin sıçanlarda kortizol, testosteron seviyelerini araştırmışlar ve testosteron seviyesinin EMA grubunda belirgin derecede düştüğü, kortizol seviyesinin ise arttığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlardan yola çıkarak EMA'nın nöroendokrin sistem üzerinde etkisinin termal ve stres kaynaklı olduğunu fakat bu sonuçların fizyolojik ve morfolojik yöntemler ile desteklenmesi gerektiği kanaatine varmışlardır (49).

Sepehrimanesh ve arkadaşları (2017) 900MHz EMA'ya (30 gün/ üç farklı süre (1, 2, ve 4 saatlik) maruz bırakılan sıçanlarda testiste protein ekspresyonu inceledikleri çalışmada, 4 saatlik maruziyette nonspesifik kümelenmeyi önleyen ve fonksiyonel onarımda rol alan Isı Şok Proteinleri (Heat shock protein, HSP) ile koşaperon up-regülasyonda anormal konformasyonlar izlenmiştir (50). Odacı & Özyılmaz'ın (2015) 30 gün boyunca günde 1 saat süre ile uyguladıkları 900 MHz EMA maruziyetinin sıçan testis histopatolojisinde ve biyokimyasında meydana gelen değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında seminifer tübül epitelinde ve bazal membranında ayrılma, vakuolizasyon, seminifer tübül lümeninde germinal epitel hücreleri ve intertübüler alanda ödem belirlendiğini rapor etmişlerdir (51). Özguner ve arkadaşları (2005) 869-894 MHz RF uygulamasından sonrai testis dokularında seminifer tübül çapında ve epitel kalınlığında anlamlı bir azalma meydana geldiğini ifade etmişlerdir (52). Yapılan bazı çalışmalar da prenatal ve postnatal dönemde uygulanan EMA'nın seminifer tübül çapında ve epitel kalınlığında anlamlı bir azalmaya neden olduğu belirtilmiştir (53, 54).

Farklı frekanslardaki EMA'nın dokulardaki serbest radikallerdeki artış ile oksidatif strese neden olarak DNA fragmentasyonu, hücre bölünmesi, morfolojisi ve apoptozu, hücre zarının yapısı ve fonksiyonu ile ilgili çeşitli biyolojik etkilerinin olabileceği ortaya konulmuştur (52, 55-57). Oksidatif stress durumunda üretilen Reaktif oksijen türleri (ROS), DNA'daki taban ve şeker lezyonları, tek ve çift zincirli kopmalar ve DNA-protein çapraz bağlanması gibi çeşitli mekanizmalarda değişikliklere yol açar. Hancı ve arkadaşlarının (2013) prenatal dönemde (prenatal 13-21. günler) uygulanan 900 MHz EMA'nın testis dokusu üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında malondialdehit (MDA) seviyesinde belirgin derece artış ile birlikte TUNEL (Terminal deoxynucleotidy transferase (TdT) deoxyurıdıne triphospate nick end labeling assay) yöntemi ile apoptozis değerlendirilmesi sonucunda prenatal dönemde uygulanan EMA etkisinin postnatal süreçte bile apoptozisi tetikeleyebileceği görülmüştür (58). Farklı çalışmalarda, spermatogenik hücreler arasında apoptotik hücrelerin anlamlı derecede arttığını ifade eden raporlar mevcuttur (59, 60). Fakat Dasdag ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları bir çalışma bu çalışmaların aksine cep telefonu kaynaklı EMA'nın sıçanlarda spermatogenezis sürecinde apoptozise neden olmadığını ifade etmiştir (61). Bin-Meferij MMande & El-Kott AF (2015) bir hafta boyunca günde bir saat 900 MHz EMA etkisinin sıçan testisinde lipid peroksidasyon belirteci olan MDA seviyesinde belirgin derecede artışa, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT), aktivitelerinde ise düşüşe neden olduğunu belirtmişlerdir (54). Ozguner ve arkadaşlarıda (2005) EMA'nın doku MDA seviyelerinde anlamlı derecede artış meydana geldiği belirtilirken (52), Odacı & Özyılmaz (2015) yaptığı çalışmada bu çalışmanın aksine MDA, SOD, CAT ve glutatyon seviyelerinde anlamlı derece azalma meydana geldiği rapor etmiştir (51).

Spermatozoa plazma membranları büyük miktarlarda doymuş yağ asitleri içerir ve sitoplazmalarındaki antioksidan enzim seviyeleri çok düşüktür. Raporlar, sperm fonksiyonunun ve erkek kısırlığının ROS kaynaklı oksidatif stres tarafından etkilendiğini göstermektedir (62, 63). İnsanlarda, cep telefonlarının uzun süreli kullanımı, motilite, sperm konsantrasyonu, morfoloji ile ilişkilendirilmiş (64) ve fertilite üzerine olası negatif bir etki olduğunu düşünselerde kanıtlar kafa karıştırıcıdır (65). Bazı çalışmalar sperm konsantrasyonu normal iken sperm motilitesinde azalma bulmuş (66, 67) fakat sperm kalitesi üzerinde de bir etki bulunmamıştır (65). Nrayanan ve arkadaşlarının (2018) EMA kaynaklı oksidatif stresin sperm parametreleri üzerine etkilerini inceledikleri bir çalışmada sperm sayısında azalma gözlenmemesine rağmen motil spermde belirgin derecede azalma ve abnormal sperm sayısında ciddi artış gözlenmiştir (68). Bazı hayvan çalışmalarında cep telefonu maruziyeti, sperm sayısı (69) ve motilitede (70) azalmaya neden olarak erkek fertilitesinde bozulmaya neden olduğunu söyleseler de bazı çalışmalara göre de hasar oluşturacak derecede ve süreklilikte olmadığı düşünülmektedir (71). Erkek infertilitesinde cep telefonu maruziyetinin olası bir rolünü gösteren pek çok rapora rağmen, EMA'nın erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerinin kesin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.

Dünya çapında özellikle kadınlarda azalan fertilite konusundaki çalışmalara yönelim hızla artmaktadır (72). EMA'nın üreme sistemi üzerinde implantasyon bozukluğuna, konjenital malformasyona ve doğurganlık oranında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Primordiyal foliküllerin oluşumu ovaryumun fonksiyonel yönünü oluşturan folikül rezervinin kurulmasından sorumludur ve ovaryum gelişiminde kritik bir öneme sahiptir (73, 74). Daha önce yapılmış olan bir çalışmada prenatal ve neonatal dönemde her gün 10kV/m EMA etkisine maruz kalan dişi sıçan üreme organında histopatolojik değişimler ve pubertaya girişte gecikme olduğu belirtilmiştir (75). 3 mT EMA'nın ovaryum foliküllü üzerine sitotoksik etkisinin araştırıldığı çalışmada mitokondrial krista ve mikrovillus kaybı, granüloza hücrelerinde retraksiyona neden olduğu, primordiyal folikül sayısında belirgin bir azalma ile birlikte normal folikülogenezisi bozduğu düşünülmektedir (76). Yapılan bir başka çalışmada 50 Hz EMA etkisine maruz kalan dişi sıçanlarda implantasyonda azalmaya ve yaşayan fetüs ora-

nında düşüşe neden olduğu belirtilmiştir (77). Türedi ve arkadaşları (2016) 900 MHz EMA (prenatal dönem/ günde 1 saat) maruziyetinin dişi sıçanların ovaryum dokusunda granüloza hücrelerinde belirgin dejenerasyon ve vakuolizasyon, apoptozis ile birlikte primordial ve tersiyer folikül sayısında belirgin derecede azalma olduğunu belirtmiştir (78). Okatan ve arkadaşlarının (2018) orta ve geç adolesan dönemde günde bir saat 900 MHz EMA etkisine maruz kalan dişi sıçanların primordiyal folikül sayısının normal olduğu, sekonder folikül sayısının belirgin derecede azaldığı, Apoptotik Indeksin anlamlı olmadığı görülmüştür. Ek olarak SOD, CAT, anti-Müller hormon, 3-nitrotirozin seviyelerinde artış olduğu belirtilmiş ve erken-geç adolesan dönemde EMA maruziyetinin morfolojik ve biyokimyasal açıdan ovaryum hasarına neden olabileceğini rapor etmişlerdir (79).

EMA'nın ovaryum hasarı üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde pek çoğunun düşük şiddetteki EMA maruziyetine bağlı hasar geliştiğine yönelik bulgular görülmektedir. Fakat cep telefonu kaynaklı 900 MHz EMA etkisinin ovaryum hasarının araştırıldığı çalışmaların yetersiz olması, bu konuda farklı doz ve süreler ile daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğuna dikkat çekmektedir.

EMA ve Kardiyovasküler Etkileri

Kalp kendi ritmini oluşturan ve sürekli kasılan bir organ olmakla birlikte karakteristik uyarılma özelliğinden dolayı kalbin kasılması ya da ritmi dış uyaranlar tarafından etkilenebilir (80). Braune ve arkadaşları (1998), gönüllü kişiler üzerinde EMA'nın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve 35 dakika boyunca 900 MHz'de EMA'ya maruz bırakıldıklarında kan basıncında (hem sistolik hem de diyastolik) bir artış olduğunu, vazokonstriksiyona bağlı kılcal perfüzyonda önemli bir azalma ile birlikte kalp hızında bir azalma olduğu belirtilmiştir (81). Önceki bulgularını doğrulamak için yapılan bir takip çalışmalarında, kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir, ancak varyans analizi, değişikliklerin EMA maruziyetinden bağımsız olduğunu göstermiştir (82). Tahvanainen ve arkadadaşları (2004), cep telefonu maruziyetinin arteriyel kan basıncını ve kalp atış hızını akut olarak değiştirmediği rapor edilmişlerdir (9, 83).

Gelişim sürecinin çevresel faktörlerden en fazla etkilendiği dönem prenatal dönemdir (84). EMA'nın, prenatal dönemdeki embriyo ve fetus üzerine olan etkileri ciddi tartışma konularındandır. Türedi ve arkadaşlarının (2015) prenatal dönemin 13-21. günler arası 900 MHz EMA'ya maruz kalan yavru sıçanların kalp dokusundaki etkilerini araştırdıkları çalışmada oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu ve kardiyomiyositlerde DNA fragmentasyonu açısından TUNEL tekniği kullanılarak değerlendirilen apoptozisin belirgin derecede arttığı izlenmiştir. Elektron mikroskopik incelemelerde ise mitokondriyal şişkinlik ve krista kaybı, myofibrillerde dejenerasyon ve Z bantlarında yapısal bozulmalar izlendiği belirtilmiştir (85). Özguner ve ark. (2005), 900 MHz'e (10 gün boyunca 30 dakika / gün) maruz kaldığında sıçan miyokardında oksidatif stres belirteçlerinin arttığı ve antioksidan parametrelerde bozulma ile birlikte oksidan-antioksidan dengeyi etkileyebileceği belirtilmiştir (86). Ye ve arkadaşlarının (2015) tavuk embriyolarında cep telefonu kaynaklı EMA maruziyetinin kardiyolojik etkilerini inceledikleri çalışmalarında inkübasyonun 15-21. günlerinde miyofilaman bozulması, atriyoventriküler kapak fokal nekrozu, mitokondri vakuolizasyonu ve atriyal natriüretik peptit azalması gibi bulguları aktarmışlardır (87). Parazzini ve arkadaşları (2007) 26 adet gönüllü üzerinde cep telefonunun kalp hızı üzerine etkisi olup olmadığını araştırmışlar ve sonucun istatisiksel açıdan anlamlı bir değer olmadığı görülmüştür (88).

Yapılan çalışmalara göre, 900 MHz EMA etkisinin kalp dokusunda hasar meydana geldiğini destekleyecek çok azdır ve insan sağlığı açısından cep telefonu kaynaklı EMA maruziyeti hala tartışmalı bir konudur.

Sonuç

Gelişen modern teknolojiler ile birlikte cep telefonları/akıllı telefonlar günlük yaşamın hayati bir parçasıdır ve kullanımının olumlu/olumsuz sonuçlarını değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak olan çalışmaların sonuçları ortaya çıkıncaya kadar maalesef bu tartışma ve endişeler devam edecektir. Tüm incelenen literatür kaynaklardan yola çıkılarak, yüksek frekans aralığına sahip EMA'nın MSS ve PSS'nin yapısal ve fonksiyonel gelişiminin üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu söylenilebilir. Erkek infertilitesinde cep telefonu maruziyetinin olası bir rolünü gösteren pek çok rapor bulunmakla birlikte EMA'nın erkek üreme sistemi üzerindeki etkilerinin kesin mekanizması henüz aydınlatılmamıştır. İncelenen literatür kaynaklara bakıldığında 900 MHz EMA etkisinin kalp dokusunda meydana gelebilecek biyolojik hasar açısından maalesef çok az çalışma vardır ve insan sağlığı açısından cep telefonu kaynaklı EMA maruziyetinin sonuçları birbiri ile tartışmalı bir konudur. EMA'nın ovaryum hasarı üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde cep telefonu kaynaklı 900 MHz EMA etkisinin ovaryum hasarı açısından çalışmaların araştırmaların yetersizliği, bu konuda farklı doz ve süreler ile birlikte yeni modern metodlar kullanılarak daha çok çalışmaların yapılması için araştırmacılar desteklenmelidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında finansal ve ticari çıkarları olmadığı beyan edilmiş ve çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Feychting M, Ahlbom A, Kheifets L. EMF and Health. Annu Rev Public Health. 2005; 26:165-89.
2. Koca O, Gökçe AM, Öztürk MI, Ercan F, Yurdakul N, Karaman MI. Effects of intensive cell phone (Philips Genic 900) use on the rat kidney tissue. Urol J. 2013; 10(2):886-91.
3. Huber R, Graf T, Cote KA, Wittmann L, Gallmann E, Matter D, et al.

Exposure to pulsed high-frequency electromagnetic field during waking affects human sleep EEG. Neuroreport. 2000; 11(15):3321-5.
4. Kennedy G E, Judd TS, Churchward A, Gray K, Krause KL. First year students' experiences with technology: Are they really digital natives? AJET. 2008; 24(1): 108-22.
5. Bian M. and Leung L. Linking Loneliness, Shyness, Smartphone Addiction Symptoms, and Patterns of Smartphone Use to Social Capital. SSCR. 2015;33(1):61-79.
6. Davis DL, Kesari S, Soskolne CL, Miller AB, Stein Y. Swedish review strengthens grounds for concluding that radiation from cellular and cordless phones is a probable human carcinogen. Pathophysiology. 2013; 20(2):123–9.
7. Türkan A, Pala K. Çok düşük frekanslı elektromanyetik radyasyon ve sağlık etkileri. Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi. 2009; 14: (2)11-22.
8. Jooyan N, Goliaei B, Bigdeli B, Faraji-Dana R, Zamani A, Entezami M, et al. Direct and indirect effects of exposure to 900 MHz GSM radiofrequency electromagnetic fields on CHO cell line: Evidence of bystander effect by non-ionizing radiation. Environ Res. 2019; 174:176-87.
9. Makker K, Varghese A, Desai NR, Mouradi R, Agarwal A. Cell phones: modern man's nemesis? Reprod Biomed Online. 2009;18(1):148-57.
10. Aslan A, Aydoğan NH, Atay T, Çömlekçi S. Cep telefonlarından yayılan 900 mhz frekans elektromanyetik alana kısa ve uzun dönem maruziyetin sıçanların kemik dokusu üzerine etkisi. Dicle Tıp Dergisi.2011; 38 (4): 452-7.
11. Bhat MA. Effects of electromagnetic waves emitted by mobile phones on male fertility. CEIS. 2013; 4(3):51–64.
12. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). TÜİK, Hanehalkı Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması, 2004-2019. 2019; Available from: http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1028.
13. Erdoğan M, Şahin E, Dinçer S. Elektromanyetik Alan Oluşturan Cihazlar Sanıldığı Kadar Masum Mu? Derleme. Journal of Human Rhythm. 2019;5(1):41-53.
14. Agarwal A, Singh A, Hamada A, Kesari K. Cell phones and male infertility: a review of recent innovations in technology and consequences. Int Braz J Urol. 2011 ;37(4):432-54.
15. Aslan A. Düşük ve Yüksek Frekans Elektromanyetik Alanların Kırık İyileşmesine Etkileri. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi. 2(1):34–42.
16. Hancı H: Prenatal Dönemde Uygulanan 900 MHz Elektromanyetik Alanın Sıçan Periferik Sinir Morfolojisi ve Fonksiyonuna Etkisi: Doktora Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
17. Saygın M, Çalışkan S, Gümral N, Bocutoğlu AÇ, Has M. 2450 MHz Elektromanyetik alan ve karaciğer üzerine etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2010; 1(1):16-22.
18. International Commission on Non–Ionizing Radiation Protection: Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields (Up To 300 GHz). Health Physics. 1998; 74: 494-522. Available from: https://www.icnirp.org/cms/upload/publications/ICNIRPemfgdl.pdf
19. Federal Communications Commission Office of Engineering & Technology. Questions and Answers About Biological Effects and Potential Hazards of Radiofrequency Electromagnetic Fields. 1999; Oet Bulletin 56. Fourth Edition 5-38. Available from: https://transition.fcc.gov/Bureaus/Engineering_Technology/Documents/bulletins/oet56/oet56e4.pd
20. TUBITAK Bilten (2001). Elektromanyetik dalgalar ve insan sağlığı sıkça sorulan sorular ve yanıtları (Electromagnetic waves and human health, frequently asked questions and answers) (Electronic version, article in Turkish) Retrived February 20. 2015; Available from http://www.biltek.tubitak.gov.tr/sandik/gsm.pdf
21. Behari J. Biological correlates of electromagnetic field exposure. IETE Technical Review. 2003; 20(2): 165-74.
22. Nittby H, Brun A, Eberhardt J, Malmgren L, Persson BR, Salford LG. Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. Pathophysiology. 2009; 16(2-3):103-12.
23. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD Jr, Fragniere A, Tyers P, et al. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. Science. 2009; 325(5937):210-3.
24. Odacı E, Bas O, Kaplan S. Effects of prenatal exposure to a 800 MHz electromagnetic field on the dentate gyrus of rats: a stereological and histopathological study. Brain Res. 2008; 1238:224-9.
25. Baş O, Sönmez FO, Aslan A, İkinci A, Hancı H, Yıldırım M, et al. Pyramidal cell loss in the cornu ammonis of 32-day-old female rats following exposure to a 900 Megahertz electromagnetic field during prenatal days. Neuroquantology. 2013; 11(4):591-9.
26. Kerimoğlu G, Hancı H, Baş O, Aslan A, Erol HS, Turgut A, et al. Pernicious effects of long-term, continuous 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence on hippocampus morphology, biochemistry and pyramidal neuron numbers in 60-day-old Sprague Dawley male rats. J Chem Neuroanat. 2016a; 77:169-75.
27. Balaguru S, Uppal R, Vaid RP, Kumar BP. Investigation of the spinal cord as a natural receptor antenna for incident electromagnetic waves and possible impact on the central nervous system. Electromagn Biol Med. 2012; 31(2):101-11.
28. Odacı E, İkinci A, Yıldırım M, Kaya H, Akça M, Hancı H, et al. The effects of 900 megahertz electromagnetic field applied in the prenatal period on spinal cord morphology and motor behavior in female rat pups. NeuroQuantology. 2013; 11(4):573-81.
29. Ammari M, Jeljeli M, Maaroufi K, Roy V, Sakly M, Abdelmelek H. Static magnetic field exposure affects behavior and learning in rats. Electromagn Biol Med. 2008; 27(2):185-96.
30. Kerimoğlu G, Aslan A, Baş O, Çolakoğlu S, Odacı E. Adverse effects in lumbar spinal cord morphology and tissue biochemistry in Sprague Dawley male rats following exposure to a continuous 1-h a day 900-MHz electromagnetic field throughout adolescence. J Chem Neuroanat. 2016b; 78:125-30.
31. Sonmez OF, Odaci E, Bas O, Kaplan S. Purkinje cell number decreases in the adult female rat cerebellum following exposure to 900 MHz electromagnetic field. Brain Res. 2010; 1356:95-101.
32. Odacı E, Hancı H, İkinci A, Sönmez OF, Aslan A, Şahin A, et al. Maternal exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field provokes neuronal loss and pathological changes in cerebellum of 32-day-old female rat offspring. J Chem Neuroanat. 2016; 75(Pt B):105-10.
33. Haghani M, Shabani M, Moazzami K. Maternal mobile phone exposure adversely affects the electrophysiological properties of Purkinje neurons in rat offspring. Neuroscience. 2013; 250:588-98.
34. Kaplan S, Odaci E, Unal B, Sahin B, Fornaro M. Chapter 2: Development of the peripheral nerve. Int Rev Neurobiol. 2009; 87: 9-26.
35. Kerns JM. The microstructure of peripheral nerves. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management. 2008; 12(3):127-33.
36. Choi S, Choi HJ, Cheong Y, Lim YJ, Park HK. Internal-specific morphological analysis of sciatic nerve fibers in a radiofrequency-induced animal neuropathic pain model. PLoS One. 2013; 8(9):e73913.
37. Comelekoglu U, Aktas S, Demirbag B, Karagul MI, Yalin S, Yildirim M, et al. Effect of low-level 1800 MHz radiofrequency radiation on the rat sciatic nerve and the protective role of paricalcitol. Bioelectromagnetics. 2018; 39(8):631-43.
38. Piacentini R, Ripoli C, Mezzogori D, Azzena GB, Grassi C. Extremely low-frequency electromagnetic fields promote in vitro neurogenesis via upregulation of Ca(v)1-channel activity. J Cell Physiol. 2008; 215(1):129-39.
39. Podda MV, Leone L, Barbati SA, Mastrodonato A, Li Puma DD, Piacentini R, et al. Extremely low-frequency electromagnetic fields enhance the survival of newborn neurons in the mouse hippocampus. Eur J Neurosci. 2014; 39(6):893-903.
40. Loreto SD, Falone S, Caracciolo V, Sebastiani P, D'Alessandro A, Mirabilio A, et al. Fifty hertz extremely low-fraquency magnetic field exposure elicits redox and trophic response in rat – cortical neurons. J Cell Physiol. 2009; 219(2):334-43.

41. Santini SJ, Cordone V, Falone S, Mijit M, Tatone C, Amicarelli F, et al. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. Oxid Med Cell Longev. 2018; 8;2018:5076271. doi: 10.1155/2018/5076271.
42. Sommer AM, Grote K, Reinhardt T, Streckert J, Hansen V, Lerchl A. Effects of radiofrequency electromagnetic fields (UMTS) on reproduction and development of mice: a multi-generation study. Radiat Res. 2009; 171(1):89-95.
43. Tarulli GA, Stanton PG, Loveland KL, Rajpert-De Meyts E, McLachlan R, Meachem SJ. A survey of Sertoli cell differentiation in men after gonadotropin suppression and in testicular cancer. Spermatogenesis. 2013; 3(1):e24014.
44. Lotz WG, Michaelson SM. Temperature and corticosterone relationships in microwave-exposed rats. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1978; 44(3):438-45.
45. Lotz WG, Podgorski RP. Temperature and adrenocortical responses in rhesus monkeys exposed to microwaves. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1982; 53(6):1565-71.
46. Kandeel FR, Swerdloff RS. Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. Fertil Steril. 1988; 49(1):1–23.
47. Jung A, Schill WB. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility. MMW Fortschritte der Medizin. 2000; 142(37):31–33.
48. Mann K, Wagner P, Brunn G, Hassan F, Hiemke C, Röschke J. Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on the neuroendocrine system. Neuroendocrinology. 1998; 67(2):139-44.
49. Koyu A, Cesur G, Özgüner F, Elmas O. Cep telefonlarından yayılan 900 MHz elektromanyetik alanın serum kortizol ve testosteron hormonu üzerine etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi. 2005; 12(01): 52-6.
50. Sepehrimanesh M, Kazemipour N, Saeb M, Nazifi S, Davis DL. Proteomic analysis of continuous 900-MHz radiofrequency electromagnetic field exposure in testicular tissue: a rat model of human cell phone exposure. Environ Sci Pollut Res Int. 2017;24(15):13666-73.
51. Odacı E, Özyılmaz C. Exposure to a 900 MHz electromagnetic field for 1 hour a day over 30 days does change the histopathology and biochemistry of the rat testis. Int J Radiat Biol. 2015; 91(7):547-54.
52. Ozguner M, Koyu A, Cesur G, Ural M, Ozguner F, Gokcimen A, et al. Biological and morphological effects on the reproductive organ of rats after exposure to electromagnetic field. Saudi Med J. 2005;26(3):405-10.
53. Tenorio BM, Jimenez GC, Morais RN, Torres SM, Nogueira RA, Junior VAS. Testicular development evaluation in rats exposed to 60 Hz and 1 mT electromagnetic field. J Appl Toxicol. 2011; 31(3):223–30.
54. Bin-Meferij MM, El-Kott AF. The radioprotective effects of Moringa oleifera against mobile phone electromagnetic radiation-induced infertility in rats. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(8):12487-97.
55. Tayefi H, Kiray A, Kiray M, Ergur BU, Bagriyanik HA, Pekcetin C, et al. The effects of prenatal and neonatal exposure to electromagnetic fields on infant rat myocardium. Arch Med Sci. 2010; 6(6):837-42.
56. Lu YS, Huang BT, Huang YX. Reactive oxygen species formation and apoptosis in human peripheral blood mononuclear cell induced by 900 MHz mobile phone radiation. Oxid Med Cell Longev. 2012:740280.
57. Türedi S, Kerimoğlu G, Mercantepe T, Odacı E. Biochemical and pathological changes in the male rat kidney and bladder following exposure to continuous 900-MHz electromagnetic field on postnatal days 22-59. Int J Radiat Biol. 2017; 93(9):990-9.
58. Hancı H, Odacı E, Kaya H, Aliyazıcıoğlu Y, Turan İ, Demir S, et al. The effect of prenatal exposure to 900-MHz electromagnetic field on the 21-old-day rat testicle. Reprod Toxicol. 2013;42:203-9.
59. Beumer TL, Roepers-Gajadien HL, Gademan IS, Lock TM, Kal HB, De Rooij DG. Apoptosis regulation in the testis: involvement of Bcl-2 family members. Mol Reprod Dev. 2000; 56(3):353–9.
60. Saygin M, Caliskan S, Karahan N, Koyu A, Gumral N, Uguz A. Testicular apoptosis and histopathological changes induced by a 2.45 GHz electromagnetic field. Toxicol Ind Health. 2011; 27(5):455–63.
61. Dasdag S, Akdag MZ, Ulukaya E, Uzunlar AK, Yegin D. Mobile phone exposure does not induce apoptosis on spermatogenesis in rats. Arch. Med. Res. 2008; 39(1):40–4.
62. Sikka SC. Oxidative stress and role of antioxidants in normal and abnormal sperm function. Front Biosci. 1996;1:e78-86.
63. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility: A common end for numerous pathways. Reprod Toxicol. 2012; 34(3):298–7.
64. Agarwal A, Deepinder F, Sharma RK, Ranga G, Li J. Effect of cell phone usage on semen analysis in men attending infertility clinic: an observational study. Fertil Steril. 2008; 89(1):124-8.
65. Adams JA, Galloway TS, Mondal D, Esteves SC, Mathews F. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis. Environ Int. 2014;70:106-12.
66. Fejes I, Závaczki Z, Szöllosi J, Koloszár S, Daru J, Kovács L, et al. Is there a relationship between cell phone use and semen quality? Arch Androl. 2005 ;51(5):385-93
67. Erogul O, Oztas E, Yildirim I, Kir T, Aydur E, Komesli G, et al. Effects of electromagnetic radiation from a cellular phone on human sperm motility: An in vitro study. Arch Med Res. 2006;37(7):840–3.
68. Narayanan SN, Lukose ST, Arun G, Mohapatra N, Pamala J, Concessao PL, et al. Modulatory effect of 900 MHz radiation on biochemical and reproductive parameters in rats. Bratisl Lek Listy. 2018;119(9):581-7.
69. Kesari KK, Kumar S, Behari J. Mobile phone usage and male infertility in Wistar rats. Indian J Exp Biol. 2010; 48(10):987-92.
70. Mailankot M, Kunnath AP, Jayalekshmi H, Koduru B, Valsalan R. Radio frequency electromagnetic radiation (RF-EMR) from GSM (0.9/1.8GHz) mobile phones induces oxidative stress and reduces sperm motility in rats. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(6):561-5.
71. Dasdag S, Zulkuf Akdag M, Aksen F, Yilmaz F, Bashan M, Mutlu Dasdag M, et al. Whole body exposure of rats to microwaves emitted from a cell phone does not affect the testes. Bioelectromagnetics. 2003; 24(3):182-8.
72. Martinez G, Daniels K, Chandra A. Fertility of men and women aged 15-44 years in the United States: National Survey of Family Growth, 2006-2010. Natl Health Stat Report. 2012; 12(51):1-28.
73. Hirshfield AN. Development of follicles in the mammalian ovary. Int Rev Cytol. 1991;124:43-101.
74. Gaytán F, Morales C, Manfredi-Lozano M, Tena-Sempere M. Generation of multi-oocyte follicles in the peripubertal rat ovary: link to the invasive capacity of granulosa cells? Fertil Steril. 2014;101(5):1467-76.
75. Gharamaleki H, Parivar K, Rad JS, Roushangar L, Shariati M. Effects of extremely low-frequency electromagnetic field exposure durıng the prenatal period on biomarkers of oxidative stress and pathology of ovarian tissue in F1 generation. Int J Curr Res Rev. 2013; 5(21):23-9.
76. Roushangar L, Hamdi BA, Khaki AA, Rad JS, Soleimani-Rad S. Effect of low-frequency electromagnetic field exposure on oocyte differentiation and follicular development. Adv Biomedl Res. 2014; 27:3–76.
77. Al-Akhras MA, Elbetieha A, Hasan MK, Al-Omari I, Darmani H, Albiss B. Effects of extremely low frequency magnetic field on fertility of adult male and female rats. Bioelectromagnetics. 2001; 22(5):340-4.
78. Türedi S, Hancı H, Çolakoğlu S, Kaya H, Odacı E. Disruption of the ovarian follicle reservoir of prepubertal rats following prenatal exposure to a continuous 900-MHz electromagnetic field. Int J Radiat Biol. 2016; 92(6):329-37.
79. Okatan DÖ, Kaya H, Aliyazıcıoğlu Y, Demir S, Çolakoğlu S, Odacı E. Continuous 900-megahertz electromagnetic field applied in middle and late-adolescence causes qualitative and quantitative changes in the ovarian morphology, tissue and blood biochemistry of the rat. Int J Radiat Biol. 2018; 94(2):186-98.
80. Elmas O, Comlekci S, Koylu H. Effects of short-term exposure to powerline-frequency electromagnetic field on the electrical activity of the heart. Arch Environ Occup Health. 2012;67(2):65-71.
81. Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lücking CH. Resting

blood pressure increase during exposure to a radio-frequency electromagnetic field. Lancet. 1998; 351(9119):1857-8.
82. Braune S, Riedel A, Schulte-Mönting J, Raczek J. Influence of a radiofrequency electromagnetic field on cardiovascular and hormonal parameters of the autonomic nervous system in healthy individuals. Radiat Res. 2002; 158(3):352-6.
83. Tahvanainen K, Niño J, Halonen P, Kuusela T, Laitinen T, Länsimies E, et al. Cellular phone use does not acutely affect blood pressure or heart rate of humans. Bioelectromagnetics. 2004; 25(2):73-83.
84. Poulletier de Gannes F, Haro E, Hurtier A, Taxile M, Athane A, Ait-Aissa S, et al. Effect of in utero wi-fi exposure on the pre- and postnatal development of rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2012; 95(2):130-6.
85. Türedi S, Hancı H, Topal Z, Ünal D, Mercantepe T, Bozkurt İ, et al. The effects of prenatal exposure to a 900-MHz electromagnetic field on the 21-day-old male rat heart. Electromagn Biol Med. 2015;34(4):390-7.
86. Ozguner F, Altinbas A, Ozaydin M, Dogan A, Vural H, Kisioglu AN, et al. Mobile phone-induced myocardial oxidative stress: protection by a novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester. Toxicol Ind Health. 2005; 21(9):223-30.
87. Ye W, Wang F, Zhang W, Fang N, Zhao W, Wang J. Effect of Mobile Phone Radiation on Cardiovascular Development of Chick Embryo. Anat Histol Embryol. 2016; 45(3):197-208.
88. Parazzini M, Ravazzani P, Tognola G, Thuróczy G, Molnar FB, Sacchettini A, et al. Electromagnetic fields produced by GSM cellular phones and heart rate variability. Bioelectromagnetics. 2007; 28(2):122-9

Olgu Sunumu / Case Report

Ablation of Right Atrial Appendage Tachycardia Using 3D Electroanatomic Mapping System: A Rare Case Report

Üç Boyutlu Elektroanatomik Haritalama Sistemi İle Sağ Atriyal Apendiks Taşikardisinin Ablasyonu: Nadir Bir Vaka

Gökhan AKSAN [1], Osman Can YONTAR [1], Ahmet YANIK [1]

1 Department of Cardiology, Samsun Education and Research Hospital, Samsun; Turkey

Öz.

Sağ atriyal apendiks (RAA) kaynaklı atriyal taşikardiler (AT) oldukça nadir görülen fokal atriyal taşikardilerdir. 38 yaşında bayan hasta acil servise çarpıntı ve baş dönmesi şikayeti ile başvurdu. Elektrokardiyografide (EKG) 150 atım/dk ventriküler hızında dar QRS'li düzenli taşikardi mevcuttu. Hastanın 5 senedir sık tekrarlayan çarpıntı atakları vardı. Medikal tedavi altında taşikardiyomyopati gelişen hastada işlem onamı alındıktan sonra elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) yapılmasına karar verildi. İsoproterenol infüzyonu (1-4 mcg/dk) ile devamlı dar QRS taşikardi indüklendi. Taşikardinin diyagnostik elektrofizyoloji kriterleri AT ile uyumlu idi. Taşikardi esnasında quadripolar 3.5mm cooled-tip Thermocool Smarttouch bi-directional navigasyon kateteri ile üç boyutlu (3D) elektroanatomik haritalama sistemi kullanılarak eş zamanlı anatomik ve aktivasyon haritalaması yapıldı. Aktivasyon haritalamasında, taşikardi esnasında sentrifugal yayılım gösteren en erken endokardiyal aktivasyon RAA bazalinde saptandı ve lokal elektrogram Cs referans sinyaline göre 104 msn daha erkendi. Empedans kontrollü radyofrekans ablasyon (RF) (35 W, 42° C, 5-10 g of contact force) en erken sahaya uygulandı ve taşikardi 10 sn içinde sonlandı. RF ablasyon sonrasında 30 dk lık bekleme peryodunda AT gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Atriyal taşikardi, Sağ atriyal apendiks

Abstract

Atrial tachycardias (AT) originating from right atrial appendage (RAA) are quite rare among focal atrial tachycardias. A 38-year-old female patient presented to the emergency room complaining of palpitations and dizziness. Electrocardiography (ECG) showed regular narrow QRS complex tachycardia with a ventricular rate of 150 bpm. The patient had frequent episodes of palpitations for 5 years. Considering the ensuing tachycardiomyopathy under medical treatment, electrophysiological study (EPS) and ablation procedure was planned after having informed consent. During isoproterenol infusion (1-4 mcg/min), a sustained tachycardia with narrow QRS complex was induced. Diagnostic electrophysiological findings were consistent with AT. During tachycardia, by using a three-dimensional (3D) electroanatomic mapping system, simultaneous anatomical and activation mapping was performed with a quadripolar 3.5mm cooled-tip Thermocool Smarttouch bi-directional navigation catheter. Activation mapping demonstrated that the earliest endocardial activation site was basal portion of the RAA where the local electrogram was 104 msn prior to the Cs reference signal during tachycardia which is spreading in a centrifugal fashion. Impedance-controlled radiofrequency ablation (RF) ablation (35 W, 42° C, 5-10 g of contact force) was performed at the earliest site and tachycardia terminated in 10 seconds. No AT observed during the waiting period of 30 min after RF ablation.

Key words: Atrial tachycardia, Right atrial appendage

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Gökhan Aksan, M.D

Department of Cardiology, Samsun Education and Research Hospital, Samsun; Turkey

Kadıköy St. 55090 Samsun, Turkey

Tel: +90 362 311 15 00
e-mail: aksan55@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 27.01.2020

Kabul tarihi / Accepted: 09.03.2020

DOI: 10.35440/hutfd.680304

Introduction

Atrial tachycardias (AT) originating from right atrial appendage (RAA) are quite rare among focal atrial tachycardias. With a higher prevelance in males, these tachycardias may be incessant and present as left ventricular systolic dysfunction. Trabeculated tubular structure of the RAA, with pectinate muscles spreading throughout the entire thin wall, and the low blood flow inside, are the factors decreasing success of the catheter ablation of RAA tachycardias (RAAT). Owing to the thin wall structure, complications such as perforation and cardiac tamponade may occur during either mapping and ablation procedures (1).

Herein, we present successfully ablation of focal AT originating from RAA using 3D electroanatomic mapping system in a patient presented as tachycardiomyopathy. Review of the literature on catheter ablation of RAAT is discussed.

Case presentation

A 38-year-old female patient presented to the emergency room complaining of palpitations and dizziness. Electrocardiography (ECG) showed regular narrow QRS complex tachycardia with a ventricular rate of 150 bpm (Figure-1A). Blood pressure was 110/70 mmHg. Administration of intravenous adenosine and diltiazem did not terminate the tachycardia. Subsequently, sinus rhythm was maintained with 150 mg intravenous amiodarone. Clinical history revealed that she had palpitation episodes frequently for almost four years and had been taking propafenone 150 mg orally twice daily. Her physical examination, serum electrolyte levels, other biochemical and haematological analyses were all normal. Transthoracic echocardiogram (TTE) showed mildly depressed left ventricular ejection fraction (LVEF=50%), with normal chamber sizes. Considering the ensuing tachycardiomyopathy under medical treatment, electrophysiological study (EPS) and ablation procedure was planned after having informed consent.

The patient underwent an EPS in sinus rhythm. Catheters were placed: two 6F quadripolar catheters at the high right atrium and the His-bundle position, a 6F decapolar catheter at the coronary sinus (Cs). AH was 90 msn and HV was 40 msn. Programmed atrial stimulation and burst atrial pacings failed to induce sustained tachycardia in the basal state. During isoproterenol infusion (1-4 mcg/min), a sustained tachycardia with narrow QRS complex was induced. The earliest atrial activation was located in the proximal coronary sinus (Csp), in a similar way in sinus rhythm. Atrial cycle lenght was 340 msn. Variable VA intervals were observed during tachycardia (Figure-2A). Overdrive ventricular pacing was performed to entrain the tachycardia and the postpacing response was noted to be VAAV. Hereby, diagnostic electrophysiological findings were consistent with AT.

During tachycardia, by using a three-dimensional (3D) electroanatomic mapping system (CARTO), simultaneous anatomical and activation mapping was performed with a quadripolar 3.5mm cooled-tip Thermocool Smarttouch bi-directional navigation catheter (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) via by long shead (Preface, Biosense Webster, USA). Since the onsets of P waves, obscured by the preceeding T waves, were not clearly distinguishable, a stable Cs signal was selected as a reference. Activation mapping demonstrated that the earliest endocardial activation site was basal portion of the RAA where the local electrogram was 104 msn prior to the Cs reference signal during tachycardia which is spreading in a centrifugal fashion (Figure-2C). After delivery of radiofrequency (RF) energy (25 W) at this site, tachycardia terminated but recurred in a short while. A repeat impedance-controlled RF ablation (35 W, 42° C, 5-10 g of contact force) was performed at the same site (Figure-2D). Tachycardia terminated in 10 seconds (Figure-2B). Following RF ablation, tachycardia couldn't be induced with programmed atrial extrastimulation and burst atrial pacings by isoproterenol infusion in a 30 min period and sinus rhythm maintained (Figure-1B).

Discussion

In the right atrium, focal AT's are most commonly originate from crista terminalis, coronary sinus, tricuspid annulus and parahisian region. RAAT's are rarely seen and present specific ECG features; such as a negatif P wave in lead V1-V2 and transition to positivity of P wave polarity on the rest of precordial leads, positive P wave in lead 1 and the inferior leads and inverted or isoelectric p wave in aVL (2). Due to the thin wall structure and extending pectinate muscles throughout the inside of the RAA, catheter stabilization and maneuvers are challenging at this site (3). Particularly, success of RF ablation is much lower on the tachycardias originating from the narrowing apical region of the RAA, on account of these pectinate muscle structures. Cryobaloon ablation might be needed in such cases (4). In a case series report of Roberts-Thomson et al., among 10 patients with RAAT, 7 of them had incessant tachycardia causing tachycardiomyopathy and the origin was the base of triangulated component of the RAA in 9 of them (5). Similarly, in our case, the origin of AT was located at the basal site of the RAA. However, it wasn't incessant. In the report of Roberts-Thompson et al. symptom onset time considered to be associated with incessant tachycardias. In a stubborn case of RAAT originated from the apical region, Mohsin et al. reported that multiple RF ablations were failed due to the inability of achieving enough contact and stabilisation, finally successfully ablation could be performed using Stereotaxis Niobe magnetic navigation system (6). In the similar cases of distal RAAT resistant to RF ablations, right atrial appendectomy procedure was shown to be one of the effective therapeutic options (7-8). In our case, we consider that the origin of RAAT, the basal portion

of the RAA, promoted our success given the better tissue contact and catheter maneuver in this region and also higher blood flow compared with distal sites.

Conclusion

Due to the diffuculties of RF ablations on the RAAT, related to the anatomic structure of the RAA, ablations using an 3D electroanatomic mapping system is an efficient therapeutic option. The origin of RAAT, proximally or distally, might be one of the parameters predicting the success of ablation.

Written consent was obtained from the patient for this article

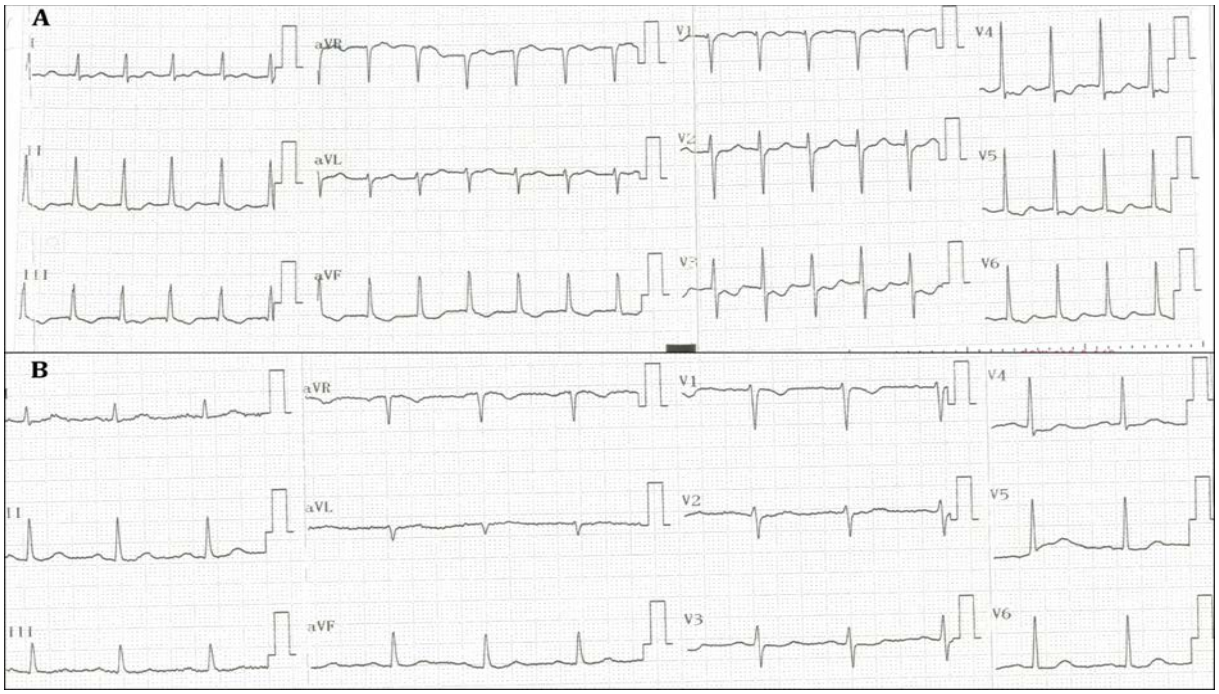


Figure 1. Panel A: 12-lead surface ECG showing narrow QRS tachycardia at 150 beats/min. Panel B: Post-ablation 12-lead surface ECG showing sinus rhythm.

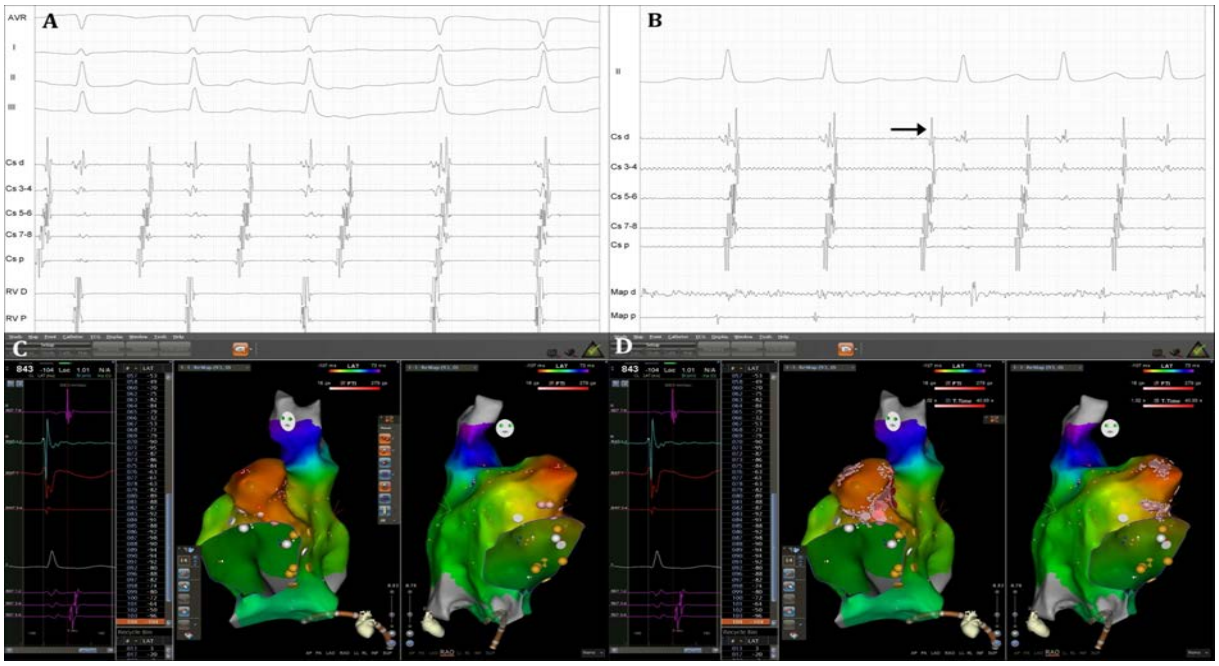


Figure 2. Panel A: Intracardiac electrogram showing a VA variable tachycardia (atrial cycle lenght: 340 msn). Panel B: Tachycardia termination on RF ablation (black arrow). Panel C: Simultaneous fast anatomical and activation mapping by using a three-dimensional (3D) electroanatomic mapping system (CARTO) during tachycardia, the earliest endocardial activation site was basal portion of the RAA where the local electrogram was 104 msn prior to the Cs reference signal. Panel D: Successful ablation site in the right atrial

appendage basal portion

References

1. Freixa X, Berruezo A, Mont L, Magnani S, Benito B, Tolosana JM, et al. Characterization of focal right atrial appendage tachycardia. Europace. 2008;10(1):105-9
2. Zhang T, Li XB, Wang YL, Yin JX, Zhang P, Zhang HC, et al. Focal atrial tachycardia arising from the right atrial appendage: electrophysiologic and electrocardiographic characteristics and catheter ablation. Int J Clin Pract. 2009; 63(3):417-24
3. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. Pacing Clin Electrophysiol. 2004;27:125-42
4. Yorgun H, Sunman H, Canpolat U, Aytemir K. Cryoballoon ablation of focal atrial tachycardia originating from right atrial appendage: Case report and review of the literature. Indian Pacing Electrophysiol J. 2019 Apr 11. pii: S0972-6292(19)30003-8. doi: 10.1016/j.ipej.2019.04.002. [Epub ahead of print]
5. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Haqqani HM, McGavigan AD, Hillock RJ, Stevenson IH et al. Focal Atrial tachycardias arising from the right atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and radiofrequency ablation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2007;18: 367–72
6. Khan MK, Elmouchi D. Ablation of a resistant right atrial appendage tachycardia using a magnetic navigation system. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36(1):15-8
7. Furushima H, Chinushi M, Hosaka Y, Aizawa Y. Focal atrial tachycardia refractory to radiofrequency catheter ablation originating from right atrial appendage. Europace 2009; 11:521–522.
8. Guo XG, Zhang JL, Ma J, Jia YH, Zheng Z, Wang HY et al. Management of focal atrial tachycardias originating from the atrial appendage with the combination of radiofrequency catheter ablation and minimally invasive atrial appendectomy. Heart Rhythm. 2014;11(1):17-25

Hipoksik Beyin Hasarlı Hastanın Palyatif Bakımda Takibi ve Semptomlarındaki İyileşme: Olgu Sunumu

Follow-up of Hypoxic Brain Damaged Patient in Palliative Care and Improvement in Symptoms: A Case Report

Nuray KIVANÇ TERZİ [1], Dursun ÇADIRCI [1], Şenay KOÇAKOĞLU [1]

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa,Türkiye

Öz.

Kafa travması geçiren hastalarda, beyne oksijen transferi ve beynin oksijeni kullanımı arasında oluşan dengesizlik sonucunda hipoksi tablosu gelişir. Bu vaka sunumunda, palyatif bakım kliniğimizde yatırılarak takip edilen hipoksik beyin hasarı tanılı bir hasta ele alınmıştır. Yıllar içinde önemi daha da belirginleşen palyatif bakımda, multidisipliner yaklaşım esastır. Palyatif bakım, iyi bir semptomatik kontrol ile hastanın geri kalan yaşamını en iyi şekilde geçirebilmesini hedefler ve hasta yakınlarının tüm süreç boyunca desteklenmesi sağlanır. Bu vakada, palyatif bakım kliniğimizde hasta yakınları ile kurulan doğru iletişim ve destek ortamında, hastanın semptomlarında görülen değişiklikler aktarılmıştır. Amacımız palyatif bakımın terminal dönem hastalıklar dışında, uzun soluklu tedavi ve rehabilitasyon gerektiren hastalıklarda iyileştirici etkisini bir örnek üzerinde irdelemektir.

Anahtar kelimeler: Hipoksik beyin hasarı, Palyatif bakım, Rehabilitasyon, Travma

Abstract

In patients suffering from head injury, hypoxia occurs as a result of an imbalance between oxygen transfer to the brain and oxygen usage in the brain. In this case report, a patient diagnosed with hypoxic brain injury who was hospitalized in our palliative care clinic was discussed. In palliative care, the importance of which becomes more evident over the years, multidisciplinary approach is essential. Palliative care, with good symptomatic control, aims that the patient can spend the rest of his life in the best way and relatives of the patients are supported throughout the process. In this case, changes in the symptoms of the patient were reported in the correct communication and support environment established with the relatives of our patients in our palliative care clinic. Our aim is to examine the curative effect of palliative care in diseases requiring long-term treatment and rehabilitation, on an example, apart from terminal diseases.

Key words: Hypoxic brain damage, Palliative care, Rehabilitation, Trauma

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Dursun ÇADIRCI

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Osmanbey Kampüsü
63000 Şanlıurfa
Tel: +904143444839
e mail: drdcadirci@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.03.2020

Kabul tarihi / Accepted: 27.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.706367

Bu çalışma 25 Ekim-27 Ekim 2018 tarihleri arasında Ankara'da düzenlenen 17. Ulusal Aile Hekimliği Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre palyatif bakımın tanımı, "Erken tanı ve kusursuz değerlendirmeyle sıkıntıların önlenmesi ve rahatlatılması, ağrının fiziksel, psikososyal ve ruhsal diğer sorunların tedavisi yoluyla yaşamı tehdit eden hastalıklarla ilişkili problemlerle yüzleşen hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini iyileştiren bir yaklaşım" şeklinde yapılmıştır (1). Kafa travması sonrasında beyne oksijen transferi ve beynin oksijeni kullanımı arasındaki dengesizlik nedeniyle oluşan hipoksi, beyinde hasar tablosu gelişmesine neden olur (2).

Bu vaka sunumundaki amacımız, motorsiklet kazası sonrası hipoksik beyin hasarı tanısı alan bir hastaya palyatif bakım kliniğimizde uyguladığımız çok alanlı bakım ve hasta yakınları ile kurduğumuz iletişim sonucunda semptomlarında görülen değişiklikleri aktarmak ve palyatif bakımın ana prensiplerini vurgulamaktır.

Olgu Sunumu

Geçirdiği motorsiklet kazasının ardından bir ay süre ile yoğun bakımda yatırılarak tedavi edilen 31 yaşında erkek hasta, beslenme ve genel bakım desteği ihtiyacı olması üzerine palyatif bakım servisimizce devralındı. Hastanın kabulünde, bilinci kapalı, gözleri spontan açık olup sadece ağrılı uyarana yanıt veriyordu. Glasgow skoru 8 olarak değerlendirildi. Çevre ile anlamlı ilişkisi yoktu. Motor kuvvet, spastisite nedeni ile tam değerlendirilemedi. Sol klavikulasında kırık mevcuttu. Sol ayak daha belirgin olmak üzere ayaklar lateral pozisyondaydı ve zorlayarak ancak nötrale gelebiliyordu. Bilateral alt extremitelerde aşil gerginliği vardı. Üst ve alt extremitelerinde spastisiteler mevcuttu. Hastanın çekilen beyin tomografisinde (BT) hipoksik beyin hasarı açısından anlamlı olarak değerlendirilen enfarkt alanları vardı.

Hastanın tedavisinde multidisipliner yaklaşım uygulandı. Hasta belirli aralıklar ile nöroloji, fizik tedavi, enfeksiyon hastalıkları, beslenme ve diyetetik bölümleri ile konsülte edildi. Yutma güçlüğü olan hastanın beslenmesi başlangıçta nazogastrik sonda yardımı ile sağlandı. Spastisiteleri için kullanmakta olduğu baklofen dozu 10 mg 4x1'e çıkarıldı. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve hipotansiyon açısından yoğun takibe alındı. Haloperidol 2 mg 3x5 damla başlandı. Üst extremiyete istirahat splinti, alt extremiteye istirahat ayak bileği ortezi (AFO) uygulandı. Günde 3 kere pasif ROM (range of motion) hareketlerine başlandı. Kilo kaybı gelişmiş olan hasta, kademeli olarak arttırılarak yüksek enerjili mama ile beslendi. 5 günlük omega 3 ve multivitamin desteği verilmesi planlandı. Tedavinin ilerleyen günlerinde KCFT değerlerinde yükselme olması üzerine baklofen dozu 2x1'e indirildi ve doz azaltılarak kesildi. Tizanidin 2 mg 1x1, essitalopram 10 mg 1x1 dozunda tedaviye eklendi. Servisimize kabulünde epileptik kasılmaları için almakta olduğu fenitoin tedavisinin yerine levetirasetam 2x500mg başlandı.

Tedavinin 28. gününde bilinci açılan hastanın, göz teması kurmayı başardığı gözlendi. Yutma reflekslerinin iyi olması üzerine, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) açılma planı ertelendi ve oral beslenme gündeme geldi. Tedavinin 52. gününde Rejim 1'e başlanan hastanın bu süre içerisinde çevresine olan ilgisi arttı. "Beni duyuyorsan gözlerini kırp" ya da "elimi sık" gibi basit komutlara yanıt vermeye başladı. Birkaç gün içinde kontrollü olarak Rejim 2'ye geçildi. Palyatif kliniğimize yatışının 60. gününde ise hasta "acı", "iyi", "evet" gibi basit kelimeler ile konuşmaya başladı. Olası bir enfeksiyonu önlemek için spontan idrar yapabileceği öngörülen hastanın intauretral kateteri çıkarıldı ve glob açısından yakın takibe alındı.

Tedavinin her aşamasında hasta yakınlarına ayrıntılı bilgi verildi. Destek ve motivasyonlarının hastanın sağ kalım ve hayat kalitesini arttırma yönünde etkinliği vurgulandı. İleriki yaşamında hastaya evde bakım verme konusunda sıkıntı yaşamamaları için hasta yakınlarına gerekli görülen konularda eğitim verildi ve interaktif uygulama yapıldı. Verilen eğitimler doğrultusunda dekübitis ülseri gelişmesinin önlenmesi ve tedavisi için hastanın pozisyon değişikliğinin yapılması, postural drenaj, aspirasyon, alt bezi değiştirilmesi, ağız bakımı, vücut temizliği fizik tedavi rehabilitasyon uzmanlarınca kendilerine önerilen primer egzersizlerin yaptırılması, hastanın beslenmesi, yara bakımı gibi konularda hasta yakınlarının destek sunmaları, bu arada kendilerinin de tecrübe kazanmaları sağlandı. Maddi yönden destek alabilmeleri için planlanmış olan 'evde hasta bakım ücreti'nden nasıl faydalanabilecekleri konusunda bilgi verildi. Uykusuzluk, depresyon, anksiyete yönünden değerlendirilen hasta yakınlarına bu konularda danışmanlık verildi ve gerekli hallerde ilaç tedavisi önerildi.

Hastamız tedavisinin 65. gününde "televizyonu göster", "kolunu kaldır", "burnuna dokun" gibi komutları yerine getirebilir duruma geldi. Palyatif bakım kliniğimize kabulünde Glasgow koma skoru (GKS) 8 olarak değerlendirilen, yatışının 72. gününde GKS 15 olarak fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniğine devredilen hastanın palyatif bakım desteği sürdürüldü. Tedavisinin 90. gününde anlamlı, tam cümleler kurabilmeye ve destek ile yürümeye başladı. Düzenli olarak kontole gelmesi planlanan hasta fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü tarafından takip önerileri ile taburcu edildi.

Tartışma

Palyatif bakımına, mümkün olan en erken zamanda başlanan hastaların, standart bakım alan hastalara oranla ortalama yaşam sürelerinin daha uzun olduğu, bu hastalarda psikolojik sorunların daha az görüldüğü, yaşam kalitelerinin iyilestiği tespit edilmiştir (3). Hastamızda da erken palyatif bakım desteği ile, hayatta kalma, fiziksel ve ruhsal iyilik hali bakımlarından olumlu gelişmeler kaydedilmiştir.

Palyatif bakım, iyileştirici veya ömür uzatan tedavilerin bitiminde uygulanabildiği gibi aynı anda da sağlanabilir. Bu olgu da, tedavi edici uygulamaları henüz devam ederken

palyatif bakıma alınmıştır.

DSÖ tarafından 2014 yılında palyatif bakımın tanımı geliştirilerek, palyatif bakımın tüm hekimler için vicdani bir sorumluluk olduğu anlayışı kabul edilmiştir. Hasta yakınlarının tedavi sürecinde olduğu gibi yas dönemlerini de kapsayacak sekilde psikososyal, dini ve fiziki bakımlardan desteklenebilmeleri hususu da aynı dönemde bu hizmetler bütününe dahil edilmiştir (1, 4). Bu durum bize palyatif bakımın sadece hastayı değil hasta yakınlarını da kapsadığını açıkca göstermektedir (1,5, 6). Bu vakada tüm palyatif bakım ve rehabilitasyon sürecinde hedeflenen prensipler yerine getirilmiştir (Tablo 1) (7-9)

Tablo 1. Palyatif Bakımda Temel Prensipler (7-9)

Palyatif Bakımda Temel Prensipler
Hastalığa ait sorunlarla baş etme • Fiziksel semptomlar • Psikiyatrik sorunlar • Manevi sorunlar • Sosyal sorunlar • Ekonomik sorunlar • Yaşam sonu ihtiyaçlar • Yas dönemi
Bakım süreci • Semptomların değerlendirilmesi • Hasta odaklı bakımın planlanması • Hasta ve ailesinin bilgilendirilmesi • Planlanan bakımın uygulanması • Bakım sonuçlarının değerlendirilmesi • Hastanın yaşam kalitesinin artırılması • Tedaviye devamlılığın sağlanması • Maliyet-etkinlik değerlendirilmesi

Her basamakta verilen destek ve kurulan etkin iletişimle hasta yakınlarının hasta bakımına etkin şekilde dahil edilmesinin hastamızın semptomlarına olumlu yönde katkıları olduğu görülmüştür.

Yıllar içinde önemi daha da belirginleşen palyatif bakım, multidisipliner bir yaklaşımdır (10, 11). Palyatif bakımda önemli olan; hastaya spesifik bakım verilmesi, hasta yakını desteği, cok alanlı ekip çalışması ve etkili iletişimdir (11). Bakım ekibinde; algoloji, nöroloji, cerrahi ve onkoloji uzmanları, palyatif bakım hemşiresi, din görevlisi ve psikologlar yer alır (12). Aynı zamanda sivil gönüllüler de bu ekipte bulunmaktadır. Bu olguda da, farklı ekiplerle koordineli olarak çalışılmıştır.

Hastanelerde, aile sağlığı merkezlerinde hastaların kendi evlerinde ve Türkiye'de henüz bulunmamakla birlikte, yurt dışında, son dönem bakım evlerinde palyatif bakım hizmetleri sunulmaktadır (12). Palyatif bakım hizmetleri bir bakım kültürüdür ve hasta fiziksel, ruhsal, sosyal yönleri ile bir bütün olarak ele alınır. Ölümün doğal hayatın bir parçası olduğu gerçeğiyle hastaya destek olunmasının yanında, hasta yakınlarının ihtiyaçlarının da karşılanması esastır (13, 14).

Olgumuz, palyatif bakımın sadece terminal dönem hastalıklarda değil, Tablo 2'de görüldüğü gibi uzun soluklu tedavi ve rehabilitasyon gerektiren hastalıkların iyileştirilmesinde de aktif alarak kullanılma durumuna bir örnektir (8, 9).

Tablo 2. Palyatif Bakım Gerektiren Hastalıklar (8, 9).

Palyatif Bakım Gerektiren Hastalıklar
• Motor nöron hastalıkları ve ilerleyici nörolojik hastalıklar (Alzheimer, ALS) • İleri dönem organ yetmezlikleri (Kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, beyin) • Tedaviye yanıtsız kanserler • HIV\AIDS • Çocuklarda genetik\konjenital, ilerleyici hastalıklar

Beyin dokusunda oksijen parsiyel basıncının 10 - 15 mmHg'nın altına inmesiyle beyinde infarkt gelişiminin söz konusu olduğu bildirilmiştir (15). Bu zeminde gelişebilen hipoksik iskemik beyin hasarı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Özellikle gençlerde ve yetmişbeş yaş üzerinde olan hastalarda kafa travması nedeniyle hipoksik hasar daha sıktır ve erkeklerde iki misli daha fazla görülmektedir (15). Türkiye'de trafik kazalarının halen en önde gelen beyin travması nedenlerinden olduğu bildirilmiştir (16). Bu olguda literatür ile uyumlu şekilde, genç erkekte trafik kazası sonrası gelişmiş hipoksik beyin hasarı ele alınmıştır.

Etkin bir palyatif bakımda, hasta yakınlarının da desteği ile multidisipliner bir yaklaşımla, hastaların yaşam kaliteleri ve sağ kalım süreleri artmaktadır. Palyatif bakım sadece terminal dönem hastalar için değil, hayatı tehdit edebilecek tüm hastalıklar için uygulanmalıdır. Palyatif bakım kliniğinde, hastanın iyi bir semptomatik kontrol ile geri kalan yaşamını en iyi sekilde geçirmesi ve hasta yakınlarının tüm süreç boyunca desteklenmesi gereklidir. Hasta yakınlarına düzenli olarak danışmanlık sağlanarak sorunları çözülebilmeli ve hastanın rehabilitasyon sürecine aktif olarak dahil edilmeleri sağlanmalıdır.

***Hasta onamı**: Çalışma için hastadan yazılı onam alınmıştır.*

Kaynaklar

1. Organization WH. WHO definition of palliative care. [Internet homepage]
2002 [cited 01 September 2018]. Available from: http://www who int/cancer/palliative/definition/en/index html.
2. Dilmen ÖK, Akçıl EF, Tunalı Y. Intensive Care Treatment in Traumatic Brain Injury Turk J Anaesthesiol Reanim. 2015;43(1):1-6.
3. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2010;363(8):733-42.
4. Kabalak A, Öztürk H, Erdem AT, Akın S. SB Ulus Devlet Hastanesi'nde Kapsamlı Palyatif Bakım Merkezi Uygulaması. Çağdaş Tıp Dergisi. 2012;2(2):122-6.
5. Kabalak AA. Türkiye'de Palyatif Bakim; 2014, Güncel Gelişmeler, Gereksinimler. Anestezi Dergisi. 2014; 22 (3): 121 - 3

6. Bag B. Almanya örneğinde sağlık sisteminde palyatif bakım uygulamaları. Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi. 2012;27(3):142-9
7. Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. Palliative care: the World Health Organization's global perspective. J Pain Symptom Manage. 2002;24(2):91-
8. Borasio GD. Translating the World Health Organization definition of palliative care into scientific practice. Palliative & supportive care. 2011;9(1):1-2.
9. Kabalak AA, Öztürk H, Çağıl H. Yaşam sonu bakım organizasyonu: Palyatif bakım. Yoğun Bakım Dergisi. 2013;11(2):56-70.
10. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robbins Temel Patoloji. 8. baskı. Bursa: Nobel Tıp Kitapevleri. 2007:739-50.
11. Kabalak A, Öztürk H, Çağıl H. End of life care organization; palliative care. Yoğun Bakım Dergisi. 2013;11(2):56-70.
12. Özçelik H, Fadıloğlu Ç, Uyar M, Karabulut B. Kanser hastaları ve aileleri için palyatif bakım. İzmir: Üniversite Opset. 2010.
13. Turgay G. Sağlık personelinin palyatif bakıma ilişkin görüşleri. Hemşirelik Programı Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara, Türkiye. 2010:41-6.
14. Kıvanç MM. Türkiye'de palyatif bakım hizmetleri. Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi. 2017;4(2):132-5.
15. Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, et al. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. Crit Care Med. 2005;33(1):189-95.
16. Korkmaz Dilmen Ö, Tunalı Y, Yentür E. Kafa travmalarında yoğun bakım tedavisi. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2011:691-700.

Olgu Sunumu / Case Report

Ses Kısıklığının Gözardı Edilen Nedeni: Larinks Tüberkülozu

The Ignored Reason of Hoarseness: Larynx Tuberculosis

İclal HOCANLI [1]

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları, Şanlıurfa,Türkiye

Öz.

Günümüzde dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık sekiz milyon yeni tüberküloz hastalığı tanısı konurken, hastalığa bağlı olarak yılda 2 milyon ölüm meydana gelmektedir. Larengeal tüberküloz, tüm tüberküloz olgularının %1'inden azını temsil eder. Hastaların büyük bir kısmında tüberküloz öyküsü ya da aktif tüberküloz enfeksiyonu vardır. Hastalarda ortaya çıkan ilk belirtiler ağrılı disfaji ve ses kısıklığı olmakla birlikte kilo kaybı ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlar da görülebilir. Günümüzde antitüberküloz ilaçların yaygın olarak kullanılması ile larinks tüberkülozu insidansı azalmıştır. Bu yazımızda, iki yıldır ses kısıklığı olan ve son dönemlerde nefes darlığı, kilo kaybı gibi şikayetlerin de ortaya çıkmasıyla larinks ve akciğer tüberkülozu tanısı konulan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Dispne, Ses Kısıklığı, Tüberküloz

Abstract

Today, it is estimated that one third of the world's population is infected with tuberculosis bacillus. While approximately eight million new tuberculosis diseases are diagnosed each year, 2 million deaths occur annually depending on the disease. Laryngeal tuberculosis represents less than 1% of all tuberculosis cases. The majority of patients have a history of tuberculosis or active tuberculosis infection. Although the first symptoms that occur in patients are painful dysphagia and hoarseness, systemic symptoms such as weight loss and night sweats may be seen. With the widespread use of antituberculotic drugs, the incidence of laryngeal tuberculosis has decreased. Here we aim to present a case who has hoarseness for two years and has diagnosed with laryngeal and pulmonary tuberculosis with the recently emergence of complaints such as shortness of breath and weight loss.

Key words: Dyspnea, Hoarseness, Tuberculosis

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. İclal HOCANLI
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü
63000Şanlıurfa
Tel: 05078528290
E mail: iclalhocanli2163@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
02.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
02.04.2020

DOI: 10.35440/hutfd.696771

Bu çalışma 13-17 Mart 2019 Antalya'da yapılan Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresinde Poster olarak sunulmuştur

Giriş

Günümüzde dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz (TB) basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık sekiz milyon yeni tüberküloz hastalığı tanısı konurken, hastalığa bağlı olarak yılda 2 milyon ölüm meydana gelmektedir. (1). Tüberküloz, mycobacterium tuberculosis basili tarafından meydana gelen bir enfeksiyon hastalığıdır. Enfekte kişilerin havaya saçtıkları damlacıkların havada asılı kalarak hava yolu ile solunması sonucu sağlam kişiye bulaşır (2). En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitif olup, kaviteli akciğer ve larinks tüberkülozuna sahip kişilerdir.

Larinks tüberküloz (LTB), tüm tüberküloz olgularının %1'inden azını temsil eder (3). Yaygın kaviter akciğer TB gibi olgularda çok sayıda basilin varlığı, larinkste TB oluşmasının esas nedenidir. En sık semptom ses kısıklığı olmakla birlikte; kilo kaybı ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlar da görülebilir.

On yedi yaşında kadın hasta, yaklaşık iki yıldır mevcut olan ses kısıklığı nedeniyle birçok merkezde tetkik edilmesine rağmen tanı konulamaması ve yaklaşık üç haftadır başlayan öksürük, balgam çıkarma ve nefes darlığı şikayetleri nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Yapılan tetkikler sonrası yayma pozitif akciğer ve larinks TB tanısı alan bu olguyu, ses kısıklığı varlığında larinks TB'nun da ön tanılarda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Onyedi yaşında kadın hasta, iki yıldan beridir devam eden ancak son üç ayda şiddetlenen ses kısıklığı şikayetleri ile daha önceden kulak burun boğaz (KBB), dahiliye ve göğüs hastalıkları polikliniklerine başvurmuş. Hastaya üst solunum yolu enfeksiyonu düşünülerek nonspesifik tedavi verilmiş, ancak hasta herhangi bir fayda görmemiş. Son üç aydır ses kısıklığındaki artışa ek olarak nefes darlığı, öksürük, sarı-yeşil renkte kokulu balgam atma (gün içinde bir çay bardağı kadar), gece terlemesi (günde iki kez kıyafet değiştiriyormuş) ve son altı ayda yaklaşık 7-8 kilo kaybı olması üzerine göğüs hastalıkları polikliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan değerlendirmesinde genel durumu orta, bilinci açık, oryante ve koopere idi, Arteryal tansiyon: 110/70 mm Hg, kalp hızı:113/dakika (dk.), oda havasında saturasyonu (SaO2):%98, ateş:37.2 ve solunum sayısı:18/dk. olarak tespit edildi. Solunum sistemi muayenesi doğaldı. Aile çevresinde ve özgeçmişinde TB öyküsü yoktu. Sigara kullanımı hiç olmamış ancak pasif maruziyeti mevcuttu. Hastanın yapılan tetkiklerinde C-reaktif protein: 4,03 mg/dl, eritrosit sedimantasyon hızı: 46/saat dışında diğer biyokimyasal parametreler normal idi. Hastanın çekilen posteroanterior akciğer grafisinde her iki akciğerde dağınık yerleşimli konsolide alanlar ve sol akciğer üst zonda şüpheli kaviter lezyon mevcuttu (Şekil 1). Toraks Bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol akciğer üst lobda apeksinde 12 mm çaplı spiküler uzanımlı nodüler alan, sol akciğer alt lobta 23 mm boyutunda ve sağ akciğer üst lobda 11 mm boyutunda kavitasyonlar tespit edildi (Şekil 2). Hastadan akciğer TB ön tanısı ile balgamda ARB ve polimeraz chain reaction (PCR) tetkikleri istendi. ARB (+2) saptandı. PCR'de Mycobacterium tuberculosis basili yüksek düzeyde görüldü ve ilaç duyarlılık testinde rifampisine duyarlı olduğu tespit edildi. Ses kısıklığı nedeniyle KBB kliniğine konsulte edilen hastanın yapılan üst solunum yolu muayenesinde her iki vokal kord hareketlerinin doğal olduğu, ancak vokal kordların özellikle 2/3 ön kısımda hiperemi ve ödem mevcut olduğu görüldü (Şekil 3). Yapılan tetkikler ve değerlendirme sonucunda hastaya akciğer ve larinks TB tanısı konuldu. Hasta izole tüberküloz odasına alınıp, vücut ağırlığına göre 4'lü antitüberküloz tedavisi başlandı.

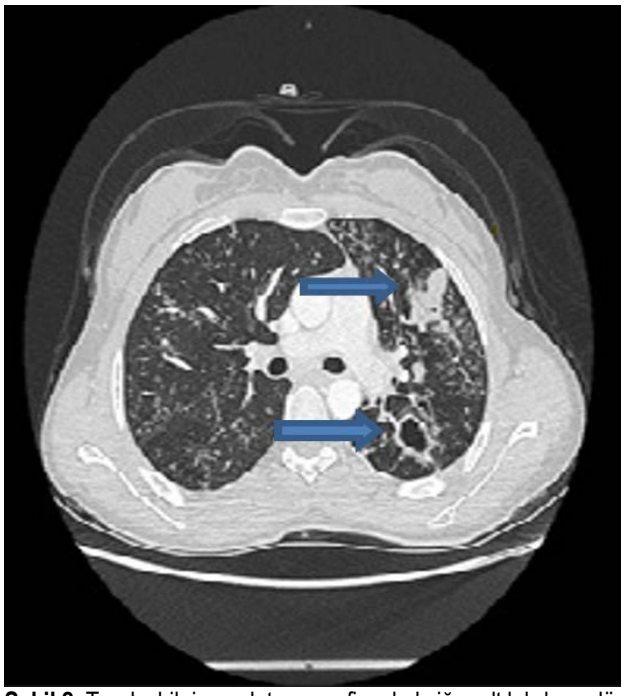
Şekil 1. Posteroanterior akciğer grafi: Sol akciğer alt zonda şüpheli kaviter görünüm

Tartışma

Günümüzde akciğer TB'li olgularda %1-5 oranında LTB'nin de olduğu tahmin edilmektedir (4,5). Semptomatik LTB insidansı düşüktür ve semptomlar genellikle risk faktörleri olan, özellikle de alkolizm öyküsü olup yoğun akciğer TB olan hastalarda ortaya çıkar. Hastaların büyük kısmında TB öyküsü ya da aktif TB enfeksiyonu vardır (6,7). Genellikle yayma pozitiftirler. Hastaların çoğunda akciğer TB'nin radyolojik bulguları mevcuttur. Antitüberküloz ilaçların kullanılmasından bu yana, LTB insidansı azalmış ve stabil hale gelmiştir.

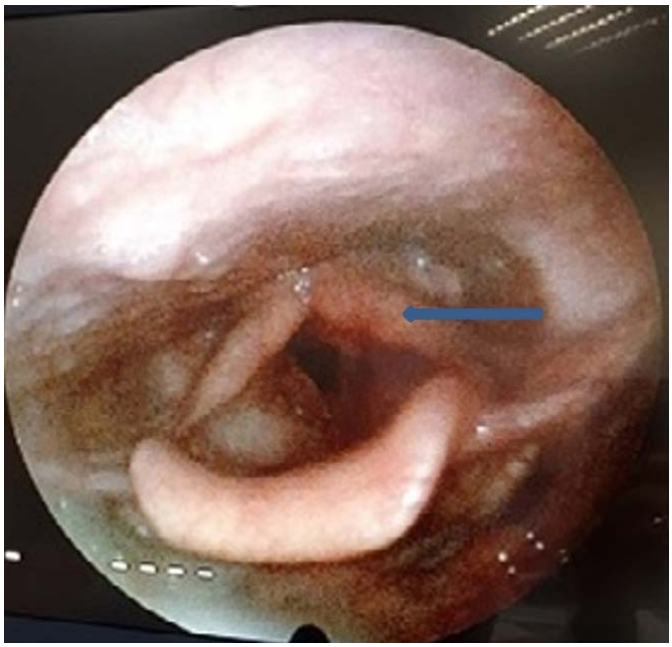
Geçmiş yıllarda LTB, genellikle sigara içen genç erkek hastalarda görülürken, yeni yayınlara göre hastaların çoğunun 5.-6. dekatta olduğu saptanmıştır. LTB'da erkek/kadın oranı birçok yayında 2:1, 3:1 olarak belirlenmiştir (8). Hastalarda ağrılı disfaji, ses kısıklığı kilo kaybı ve gece terle-

mesi gibi semptomlar görülebilir (4,9). Özellikle ses kısıklığı çoğunlukla mevcuttur ve bazen afoni ile sonuçlanabilir. Literatür verilerin aksine bizim olgu, pasif sigara maruziyeti olan on yedi yaşında genç kadın hasta idi. Uzun süredir ses kısıklığı ve son dönemlerde de nefes darlığı, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi semptomlar mevcuttu.



Şekil 2. Toraks bilgisayarlı tomografi: sol akciğer alt lobda nodüler konsolide lezyonlar ve kaviter görünüm

Basillerin, endobronşial sekresyonlarla larinks mukozası üzerine direkt invazyonu ile bronkojenik yayılım ya da uzak organlara hematojenik yayılımla gittiği düşünülmektedir (10-12). Literatürde bronkojenik yolla yayılımın daha faza olduğu vurgulanırken, Hunter ve ark. ise larinksin daha çok hematogen yolla tutulduğunu öne sürmektedirler (13). Akciğer tutulumu saptanmayan olgular, primer LTB olarak tanımlanmakta ve bu durum hematojen yayılıma bağlanmaktadır (14,15). Bizim olgumuzda balgamda ARB (+) bulunması ve akciğer grafisinde TB'ye ait lezyonların saptanması bronkojenik yayılımın olduğunu düşündürmektedir.
Larinks tüberkülozunda, larinkste birçok bölge tutabilir. Vokal kordlar en sık etkilenen bölgedir (16,17). Laringoskopik muayenede tipik bir görüntü yoktur ve mukozal hiperemi, ödem, ülserler veya bazen obstrüksiyona bile yol açan kitleler şeklinde karşımıza çıkabilir (18). Tanısı histopatolojik inceleme ve balgamda TB basilinin tespit edilmesiyle konur. Larinks tüberkülozununun tedavisi, akciğer formunun tedavisi ile aynıdır ve genellikle sonuçlar başarılıdır (9,18). Bizim olgumuzun yapılan laringeal muayenesinde, vokal kordlarda yoğun ödem ve hiperemi mevcuttu. Tanı, balgam yaymasının pozitif ve PCR testinde yüksek düzeyde basil saptanmasıyla konuldu; patolojik incelemeye gerek duyulmadı. 4'lü antitüberküloz tedavi (izoniyazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid) vücut ağırlığı hesaplanarak başlandı. Yapılan kontrollerde, üçüncü ayın sonunda hastanın şikayetleri kaybolmuş ve tekrar kilo almaya başlamıştı. Muayenede, vokal kordlardaki lezyon kaybolmuş, akciğerlerdeki radyolojik bulgular da gerilemişti.



Şekil 3. Laringoskopik inceleme: Hiperemik ve ödemli vokal kord görünümü

Sonuç olarak, tüberküloz gelişimi açısından yüksek insidansa sahip olan bölgelerde ses kısıklığı şikayeti olan hastalarda özellikle KBB ve göğüs hastalıkları hekimleri ayırıcı tanıda larinks tüberkülozunu mutlaka akla getirmelidirler.

***Hasta onamı**: Çalışma için hastadan yazılı onam alınmıştır.*

Kaynaklar

1.Brahmer J, Sande MA. Tuberculosis. In: Wilson WR, Sande MA (eds). Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases. New York: McGraw-Hill, 2001:644-52.
2 Rizzo PB, Da Mosto MC, Clari M, Scotton PG, Vaglia A, Marchiori C. Laryngeal tuberculosis: an often forgotten diagnosis. Int J Infect Dis 2003;7(2):129-31.
3. Bailleux S, Poissonnet G, Poudenx M, Ettore F, Dassonville O, Demard F. Laryngeal tuberculosis; report of a case. [Article in French] Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2002;123(3):171-3.
4. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res 2004;120(4):316-53.
5. Moon WK, Han MH, Chang KH, Kim HJ, Im JG, Yeon KM, et all. Laryngeal tuberculosis: CT Findings. AJR 1996;166(2):445-9.
6. Erdem T, Miman MC, Gürses İ, Kızılay A, Karataş E, Türker G. Tüberküloz larenjitleri. KBB ve BBC Dergisi 2003;11(2):68-72
7. Unal M, Vayisoglu Y, Guner N, Karabacak T. Tuberculosis of the aryepiglottic fold and sinus pyriformis: a rare entity. Mt Sinai J Med 2006;73(5):806-9.
8. Nishiike S, Irifune M, Doi K, Sawada T, Kubo T. Laryngeal tuberculosis: a report of 15 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 2002;111(10): 916-8.

9. Rohwedder JY. Upper Respiratory Tract Tuberculosis. In: Schlossberg D, eds. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections 4th ed. Saunders, Philadelphia; 1999:154-60
10. Levenson MJ, Ingerman M, Grimes C, Robbett WF. Laryngeal tuberculosis: review of twenty cases. Laryngoscope 1984;94(8):1094-7.
11. Pillsbury HC 3rd, Sasaki CT. Granulomatous diseases of the larynx. Otolaryngol Clin North Am 1982;15(3):539-51
12. Ramadan HH, Tarazi AE, Baroudy FM. Laryngeal tuberculosis: presentation of 16 cases and review of the literature. J Otolaryngol 1993;22(1):39-41
13. Hunter AM, Millar JW, Wightman AJ, Horne NW. The changing pattern of laryngeal tuberculosis. J Laryngol Otol 1981;95(4):393-8.
14. Fortun J, Sierra C, Rabosa E. Tuberculosis of the otorhinolaryngologic region: Laryngeal and extralaryngeal forms. Enferm Infec Microbiol Clin 1996;14(6):352-6.
15. Kendiloros DC, Nikolopoulos TP, Ferekidis EA. Laryngeal tuberculosis at the end of the 20th century. J Laryngol Otol 1997;111(7):619-21.
16. Rupa V, Bhanu TS. Laryngeal tuberculosis in the eighties—an Indian experience. J Laryngol Otol 1989;103(9):864–8.
17. Singh B, Balwally AN, Nash M, Har-El G, Lucente FE. Laryngeal tuberculosis in HIV-infected patients: a difficult diagnosis. Laryngoscope 1996;106(10):1238–40.
18.Şakar A, Yorgancıoğlu A, Çelik P, Çelik O, Ünlü H, Ayhan H. ve ark. Farenks ve larenks tüberkülozu (iki olgu nedeniyle). Solunum 2002;4(1):51-5