

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 13

Sayı/No: 3

Eylül/September 2020

Sahibi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Dekan
Prof. Dr. Osman Çiftçi

Baş Editör

Dr. Selçuk Yüksel

Baş Editör Yardımcısı

Dr. Eylem Değirmenci

Bölüm Editörleri

Dr. Eylem Değirmenci
Dr. Nida Kaçar
Dr. S.Erkan Alataş
Dr. Süleyman Demir
Dr. Melek Bor Küçükataş
Dr. Çağdaş Erdoğan
Dr. Ebru Nevin Çetin
Dr. Gülfizar Varma
Dr. Özmert Muhammet Ali Özdemir
Dr. Nuray Akkaya
Dr. Nilay Şen Türk
Dr. Gamze Gököz Doğu
Dr. Murat Özban
Dr. Bayram Özhan
Dr. Harun Reşit Güngör
Dr. Duygu Herek
Dr. Tuğba Sarı
Dr. Samet Yılmaz
Dr. Gökhan Ozan Çetin
Dr. Başak Ünver Koluman
Dr. Emrah Egemen
Dr. Yusuf Özlülerden
Dr. Mert Özen

Yayın/ Danışma Kurulu

Dr. Selçuk Yüksel, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Eylem Değirmenci, Pamukkale Üniversitesi, Denizli
Dr. Zeynep Birsin Özçakar, Ankara Üniversitesi, Ankara
Dr. Banu Çelikel Acar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara
Dr. Murat Bülent Rabuş, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul
Dr. Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Dr. Güven Çetin, Bezmiâlem Vakfı Üniversitesi, İstanbul
Dr. Cengiz Candan, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Yayın Koordinatörü

Dr. Eylem Değirmenci

Sekreter

Bil.İşl. Kutsel Onaç
Memur Burcu Ateş

İngilizce Redaktör

Öğr. Gör. Ayşe Yavuz

Grafik Tasarım/Dizgi

Cansu Ekinci

Pamukkale Tıp Dergisi, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, Türkiye Atf Dizini, TÜRK MEDLINE, ve CrossRef tarafından indekslenmektedir.

Dergi Adı: Pamukkale Tıp Dergisi
Web Adresi: <http://dergipark.gov.tr/patd/writing-rules>
Dergi Statüsü: Hakemli Süreli Yayın
Yayınlanma Süresi: Yılda 3 Sayı
ISSN: 1309-9833 **e-ISSN:** 1308-0865

Adres: Pamukkale Tıp Dergisi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yunusemre mah. no:3/F, Kırıkkalı Kampüsü, 200070 Pamukkale, Denizli.
E-posta: tipdergisi@pau.edu.tr
Tel: +902582961619
Fax: +902582961765

İÇİNDEKİLER - CONTENTS

Editör'den – Editorial

Pamukkale Tıp Dergisi Kapak Resmi ve Logosu'nun Öyküsü

Selçuk Yüksel

Araştırma Makaleleri - Research Articles

The prognostic role of clinical, electroencephalographic and neuro-radiological parameters in predicting outcome in pediatric non-traumatic coma 509-518

Pediyatrik non-travmatik koma prognozunu öngörmeye klinik, elektroensefalografik ve nöroradyolojik parametrelerin rolü

Ayşe Anık, Hasan Tekgül, Sanem Yılmaz, Bülent Karapınar, Ömer Kitiş, Gül Aktan, Sarenur Gökben

Incidence of bifurcation coronary lesion as a culprit lesion in patients with acute myocardial infarction: impact of treatment strategy on short and long term outcomes 519-527

Akut miyokart enfarktüsü olan hastalarda sorumlu lezyonun bifurkasyon lezyon olma sıklığı: seçilen tedavi stratejisinin erken ve geç dönem sonuçlara etkisi

Hazar Harbalıoğlu, Caner Türkoğlu, Taner Şeker, Alaa Quisi, Ömer Genç, Gökhan Alıcı, Samir Allahverdiyev, Ahmet Oytun Baykan, Mustafa Gür

Is screening for Cushing's syndrome before bariatric surgery necessary? 529-533

Biyatrik cerrahi öncesi Cushing sendromu için tarama testi gerekli midir?

Mehmet Sercan Ertürk, Mehmet Çelik, Mehmet Nuri Koşar

Clinical and laboratory factors affecting chronicity in children diagnosed with immune thrombocytopenia 535-540

İmmün trombositopenili çocuklarda kronikleşmeyi etkileyen klinik ve laboratuvar faktörler

Yılmaz Ay, Hakan Sarbay

İnfanıl hemanjiomların tedavisinde topikal beta-blokerlerin etkinliği 541-546

The efficacy of topical B-blockers in the treatment of infantile hemangiomas

Gökçe Pınar Reis, Ali Fettah, Ali Akyiğit, Atilla Çayır, Burcu Volkan

Bir devlet hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli gram negatif enfeksiyonların değerlendirilmesi 547-554

Evaluation of multidrug-resistant gram-negative infections in a state hospital tertiary care pediatric intensive care unit

Fulya Kamit, Dicle Şener

Hemifasiyal spazmlı hastalarda nörogörüntüleme bulguları 555-560

Magnetic resonance imaging in patients with hemifacial spasm

Eylem Özyayın Göksu, Fatma Genç, Burcu Yüksel

Spina bifidalı çocukların yaşam kalitesi üzerine temiz aralıklı kateterizasyonun etkisi 561-567

The effects of clean intermittent catheterisation use on quality of life of children with spina bifida

Abdullah Erdem Arıkan, Cengiz Candan

Investigation of the association of serum quantitative HBsAg levels with viral load in chronic hepatitis B Patients receiving treatment 569-578

Tedavi alan kronik hepatit B hastalarında serum kantitatif HBsAg düzeyi ile viral yük arasındaki ilişkinin araştırılması

Meryem Demirelli, Necla Tülek, Fatih Temocin, Doğan Yücel, Şebnem Erdiñç, Günay Ertem

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış emzirme sürecini nasıl etkiliyor? 579-586

How hospitalization in the neonatal intensive care unit affects the breastfeeding process?

Nilgün Altuntaş

İskemik inmede ekokardiyografi bulgularının inme şiddeti, hemorajik transformasyon ve kısa dönem prognoz ile ilişkisi 587-592

Relationship between echocardiography results with stroke severity, hemorrhagic transformation and short-term prognosis in ischemic stroke

Fettah Eren, Aydın Yıldıoğan, Güllü Eren, Ayşegül Demir, Kenan Demir

Postmenapozal Tip-2 diyabetes mellitus'lu hastalarda osteoporozla bağılı kırık riskinin ve kemik Turnoveri'nin değerlendirilmesi 593-604

Evaluation of osteoporosis and the risk of secondary fractures in postmenopausal 55-60 years old patients with type-2 diabetes mellitus

Oğuzhan Aksu, Didem Aydın Yılmaz

Primer santral sinir sistemi lenfomaları: 10 vakanın retrospektif analizi 605-611

Primary central nervous system lymphomas: retrospective analysis of 10 cases

Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu, Gökhan Canaz, Abdullah Emre Taçyıldız, Mustafa Levent Uysal, Talat Cem Ovalıoğlu

Beta adrenergic receptors play role in the vasoconstrictor effect of dobutamine in the isolated rat aorta 613-619

İzole sıçan aortunda dobutaminin vazokonstriktör etkisinde beta adrenergik reseptörler rol oynar

Hande Ozge Altunkaynak Camca

Bir üniversite hastanesi personelinin Brusella hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi 621-627

Evaluation of information, attitudes and behaviors of a university hospital staff about Brucella

Mert Özen, Atakan Yılmaz, Reşad Beyoğlu, Murat Seyit, Alten Oskay

Primary mediastinal cysts and tumors: 10-year experience 629-634

Primer mediastinal kist ve tümörler: 10-yıllık deneyim

Tolga Semerkant, Hidir Esme

Serebral paralizili yetişkinlerde spastisite ile mobilite ve aktivite düzeyi arasındaki ilişki 635-644

The relationship between spasticity, mobility and activity level in adults with cerebral palsy

Mine Pekesen Kurtça, Salih Angın

Obezite cerrahisi sonrası metabolik ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi 645-649

Evaluation of metabolic and inflammatory markers in patients undergoing obesity surgery

Muhammed Raşid Aykota

Pediyatrik nöro-lupus hastalarının klinik özellikleri: tek merkez deneyimi 651-657

Clinical features of pediatric neuro-lupus patients: single center experience

Fatma Aydın, Tuba Kurt, Özge Başaran, Esra Gürkaş, Banu Çelikel Acar, Nilgun Çakar

"Çok düşük riskli mesane kanseri" Kas-invaziv olmayan mesane kanserlerinde gerçekten yeni bir alt grup mu? 659-664

"Very-low-risk" Is it a novel non-muscle-invasive bladder cancer sub-group?

Sinan Çelen, Yusuf Özlülerden, Kadir Ömür Günseren, Aykut Başer, Aslı Mete, Salih Bütün

Bariatrik cerrahi sonrası akut dönem vücut kompozisyon değişimlerinin cinsiyet ve anatomik bölgeye göre değerlendirilmesi 665-675

Evaluation of body composition changes after bariatric surgery according to gender and anatomical region

Mustafa Atabey, Muhammed Raşid Aykota, Sevda Yılmaz

Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors: a retrospective analysis of 29 surgically treated patients 677-686

Intrakraniyal epidermoid tümörlerin cerrahi tedavisi: cerrahi olarak tedavi edilen 29 hastanın retrospektif analizi

Kadir Oktay, Ebru Güzel, Adnan Demirci, Özlem Nuray Sever, Vildan Kaya, Elif Akpınar, Mustafa Yıldırım, Aslan Güzel, Hakan Seçkin

Yumurta alerjisi olan çocuklarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılması sonrası reaksiyon durumunun değerlendirilmesi 687-693

The evaluation of allergic reaction in children with egg allergy after measles-mumps-rubella vaccination

Şennur Keleş, Serkan Filiz

Solum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: Altı yıllık analiz 695-704

Antibiotic resistance distributions of non-fermentative gram negative bacteria isolated from respiratory tract samples: Six years analysis

Tuba Müderris, Rahim Özdemir, Selçuk Kaya, Süreyya Gül Yurtsever, Ayşegül Aksoy Gökmen, Bilal Olcay Peker

Peyronie cerrahisinde hasta memnuniyetine etki eden faktörler 705-713

Factors affecting patient satisfaction in peyronie surgery

Aykut Başer, Sinan Çelen, Salih Bütün, Yusuf Özlülerden, Okan Alkış, Cihan Toktaş, Tahir Turan

The evaluation of serum Pancreatic-derived factor and Malondialdehyde levels in patients with polycystic ovary syndrome 715-721

Polikistik over sendrom'lu hastalarda Pancreatic Derived Factor ve Malondialdehit düzeylerinin incelenmesi

Ümit Çabuş, M. Babür Kaleli, İ. Veysel Fenkci, İlknur Kaleli, Süleyman Demir

Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin kişilerarası ilişkileri ile akran desteklerinin incelenmesi 723-732

Assessment of interpersonal relationship and peer support in nursing and midwifery students

Gamze Fışkın, Nurhan Doğan

Dekompresif kraniyektomilerde duraplasti tipi ve komplikasyon oranı: su geçirmez duraplasti ve hızlı kapama yöntemlerinin karşılaştırılması 733-737

Duraplasty type and complication rate in decompressive craniotomy: comparison of watertight duraplasty and rapid-closure methods

Fatih Yakar

Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireylerde suç davranışının retrospektif incelemesi 739-747

Retrospective evaluation of criminal behavior in individuals with alcohol and substance use disorders

Tuğçe Toker Uğurlu, Çiğdem Tekkanat, Hatice Koç, Feride Figen Ateşçi

Varfarin tedavisi alan hastalarda CYP2C9 gen polimorfizminin araştırılması 749-757

Investigation of CYP2C9 gene polymorphism in patients receiving warfarin therapy

Tutku Erarslan, İbrahim Türkçüer, Aylin Köseleler, Ramazan Sabırlı, Atakan Yılmaz, Mert Özen, Abuzer Kekeç, Fatih Çifçibaşı

Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential biomarkers of acute exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis 759-766

Nötrofil- lenfosit oranı ve trombosit- lenfosit oranlarının çocuklardaki kistik fibroz dışı bronşektazinin akut alevlenmesinde potansiyel biyolojik gösterge olarak değerlendirmesi

Ayşe Ayzıt Kılınç, Gülizar Alishbayli, Nursena Koloğlu, Haluk Çokuğraş

Düşük doğum ağırlıklı büyük arter transpozisyonu tanılı yenidoğanlarda arteriyel switch ameliyatı-vaka serisi 767-773

Arterial switch operation in low birth weight newborns with the diagnosis of transposition of the great arteries-case series

Mustafa Kemal Avşar

Klip-kompresyon ve ağırlık düşürme modelleriyle oluşturulmuş deneysel omurilik yaralanması modellerinde oksidan-antioksidan parametrelerin analizi 775-783

Analysis of oxidant-antioxidant parameters in experimental spinal cord injury models created with clip-compression and weight-drop models

Ercan Bal, Şahin Hanalioğlu, Aydın Sinan Apaydın, Ceylan Bal, Almıla Şenat, Berrak Gümüşkaya Öcal, Burak Bahadır, Ömer Faruk Türkoğlu

The correlation between depression and anxiety levels and quality of life in essential thrombocytosis and polycythemia vera patients 785-793

Esansiyel trombositoz ve polisitemi vera hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyleri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Ahmet Peker, Sevgi Vermişli Peker, Mehmet Can Uğur, Cengiz Ceylan, Hakan Yarkıcı

Prevalance and associated factors of pinguecula in western Turkey 795-802

Batı Türkiye'de pinguecula prevalansı ve ilişkili faktörler

Hüseyin Dundar, Can Kocasaraç

Pediküllü fleplerdeki skarların flep yaşamına etkileri 803-812

The effects of the scars in pedicled flaps on flap survival

Ramazan Hakan Özcan

Araştırma Makaleleri (Dergimiz Kapak Resmi hakkında)

Laodikeia Apollon Altarı Kabartmaları 843-854

Reliefs from Apollo altar in Laodikeia

Celal Şimşek

Laodicea health altar and analogies in ancient medicine 495-507

Laodikya sağlık sembolü ve antik tıpta analogiler

Özgü Hafizoğlu

Olgu Sunumu - Case Report

Marin-Amat syndrome 813-815

Marin-Amat sendromu

Zehra Yalçındağ, Ahmet Doğucem Marangoz, Muhammed Raşid Aykota

Multiple insufficiency fractures mimicking bilateral sacroiliitis 817-821

Bilateral sakroileiti taklit eden multiple yetmezlik kırığı

Hakan Alkan, Ayşe Sarsan, Necmettin Yıldız, Saadet Nur Sena Öztekin

Akut lenfadenit ile gelen bir kedi tırnağı olgusu 823-826

A case of cat scratch disease with acute lymphadenitis

Gürbüz Akçay, Hatice Topal

Adolesan bir gebede akut batın tablosu olarak perforate apandisit olgusu

827-832

Perforated appendicitis case as acute abdomen in an adolescent pregnant girl

Ertan Karaman, Gonca Hamid, Ümit Çabuş, Osman Uzunlu

Derleme - Review

Yoğun bakımda Covid-19

833-841

Covid-19 in intensive care unit

Ülkü Arslan, Cansu Özgen, Hülya Sungurtekin

YAZARLARA AÇIKLAMALAR

Kapsam

Pamukkale Tıp Dergisi (Pam Tıp Derg) açık erişimli ücretsiz tıp dergisidir.

Pamukkale Medical Journal (Pam Med J) is an open-access free medical journal.

Pamukkale Tıp Dergisi tıp alanında klinik ve deneysel çalışmaları, ilginç olgu sunumları, davet edilmiş derlemeleri, Editör'e mektupları yayımlar. Dergi yılda üç sayı olmak üzere dört ayda bir (Ocak, Mayıs, Eylül) yayımlanır. Yayın dili Türkçe veya İngilizcedir.

Dergiye sunulan çalışmaların, etik kurul onayı sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar. Yüklenmiş olan metnin tümünün veya bir bölümünün daha önce başka bir yerde yayınlanması söz konusu ise bu durum editöre bildirilmelidir.

Sorum yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dahil) ve yayına kabul edilen yazıların düzeltilmesinden sorumludur.

Pamukkale Tıp Dergisine başvuru sırasında yüklenen makale ile birlikte;

- 1- Her türlü yayın hakkının devredildiğine dair beyanlarını kapsayan "Yayın Hakları Devir Formu" (sitemizden indirilerek doldurulup, tüm yazarlara imzalatılarak),
- 2- Makale yazım sırasına göre, tüm yazarların unvan, adres, e-posta ve ORCID numaralarını belirten (sorumlu yazarın cep tlf.) yazar bilgileri dosyası, sisteme yüklenmelidir.

1. Makalenin Türü

Makalenizin türü aşağıdaki başlıklardan birine uygun olmalıdır:

- Araştırma makalesi
- Derleme makalesi
- Olgu sunumu
- Editör'e mektup

2. Makalenin başlığı

2a. Yazınızın başlığı ilk kelimenin baş harfi ve özel isimler dışında küçük harflerle yazılmalıdır.

Örnek: **'Omurilik yaralanmalı hastalarda temiz aralıklı kateterizasyona uyumu'**

2b. Yazar isimleri ve adreslerinin olduğu bölüm metin içinde bulunmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Bu sayfada mobil iletişim numarası, kurum bilgileri vb. bulunmalıdır.

3. Kısa Başlık

Makalenizin kısaltılmış başlığı 75 karakteri geçmeyecek şekilde belirtilmelidir.

Dip not olarak varsa teşekkür gerektiren kişi, kurum ve kuruluşlar ve yazı ile ilgili bilgiler (kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, etik kurul

onay tarih ve sayısı vb.), yazarların makaleye olan katkıları Kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Yazar isimleri

4a. Yazar isimleri ilk harfleri dışında küçük harflerle yazılmalıdır (örnek: Ayşe Kaya).

4b. Yazar isimleri ve adreslerini olduğu Başlık sayfası ayrı bir dosya halinde yüklenmelidir. Makale ile birlikte yazar ve kurum isimleri görünmemelidir.

5. Kurum isimleri

Çalıştığımız kurumun Tıp Fakültesi ya da hastane mi, Anabilim Dalı (AD) ya da klinik mi olduğu belirtilmelidir.

6. Özet

Araştırma makaleleri için yapılandırılmış bir Türkçe özet (Amaç, Gereç ve yöntem, Bulgular, Sonuç), diğer türdeki makaleler için ise yalın tek bir paragraf yazılmalıdır. Özet 250 kelimedenden az olmalıdır. Özet bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalıdır.

7. İngilizce Özet

Tüm makaleler için 250 kelimedenden az olmak koşuluyla İngilizce özet hazırlanmalı, araştırma makalelerinin özeti yapılandırılmış olmalıdır (Purpose, Materials and methods, Results, Conclusion).

8. Anahtar kelimeler

Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'ye uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>.

9. Makale düzeni

Makaleler aşağıdaki düzene göre hazırlanmalıdır.

9a. Araştırma makaleleri için;

Giriş

Gereç ve yöntem

Bulgular

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazılmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9b. Olgu sunumları için;

Giriş

Olgu sunumu

Tartışma

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9c. Derleme makaleler için;

Giriş

Metin 4000 kelime, 50 kaynak, Tablo ve Resim sayısı en fazla 4 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

9d. Editöre Mektup makaleler için;

Giriş

Metin 1000 kelime, 10 kaynak, Tablo ve Resim sayısı 1 adet olacak şekilde düzenlenmelidir.

Metnin gövdesi istenildiği şekilde başlık ve alt başlıklarla yapılandırılabilir.

Ayrı bir başlık olarak "Sonuç" yazmamalıdır (Son paragrafa "Sonuç olarak..." şeklindeki bir cümleyle başlanabilir).

Çıkar ilişkisi açıklaması

Kaynaklar

Kaynaklar bölümünden sonra teşekkür, kongrede sunulmuş olması, bir kurumun desteği, yazarların makaleye olan katkıları vb.

Tablolar: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir (Tablo isimleri makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı).

Resim alt yazıları (Makale sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalı)

Resimler: Ana metnin içine koyulmamalıdır. Ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir.

10. Makale metni

Metin Arial puntosu (boyut 12), 1.5 satır aralığı ve paragraf aralığı Önce: 0 nk ve Sonra: 0 nk. kullanılarak yazılmalıdır. Başlık, özet, abstract metin içerisine yazılmamalıdır. Ayrı dosya olarak yüklenmelidir. Tüm yüklenen dosyalar, dosya uzantısı ile değil isimleri ile yüklenmelidir. Örnek: Makale metni, Abstract, Resim gibi.

10a. Paragraf başlarında girinti olmalıdır (içerden başlamalıdır.)

10b. Başlık, Alt başlıklar, Kaynaklar, Resim alt yazıları normal sola dayalı bold olmalıdır.

10c. Kısaltmalar metin içinde ilk kullanıldığı yerde açık olarak tanımlanmalıdır.

10d. Metin içindeki her kaynak, şekil, resim ve tabloya atıf yapılmalıdır.

10e. Mikroorganizma cins, tür ve gen isimlerinde eğik (italik) karakterde harfler kullanılmalıdır: "... *Schistosoma haematobium*".

10f. İstatistiksel analizler için kullanılan 'p' için italik karakterde ve küçük harf kullanılmalıdır. 'p'den sonraki "=", ">", "<" işaretlerinden önce ve sonra boşluk bırakılmamalıdır. $p < 0.05$. Bu kural ayrıca tablo ve şekiller için kullanılan 'p' için de geçerlidir.

10g. Başka durumlarda da ">", "<", "=" veya "±" işaretlerinden önce veya sonra boşluk bırakılmamalıdır.

10h. Birimler için SI birimleri kullanılmalıdır. Ör: "mL" ("cc"değil), "dL" gibi. Litre büyük harf kullanılarak kısaltılmalıdır.

10i. Kimliğinizin çalıştığınız kurum veya daha önceden yaptığınız yayınlar vs. belirtilerek eleştirmenlere açıklanmadığından emin olunmalıdır. Eğer bunun yapılması gerekiyorsa

kırmızı renkli ve koyu karakterde yazılmalı ve resimlerinizin bir kurum ya da hasta adını açıklamadığından emin olunmalıdır.

10i. Bir ilacın, donanımın veya yazılımın üreticisini parantez içinde ve sonuna virgül koyarak belirtilip, daha sonra şirketin bulunduğu şehir ve ülke ismi virgül ile ayrılmalıdır: "...Şirketi, Ankara, Türkiye".

10j. Tartışma bölümünde araştırma makalenizdeki kısıtlılıklar, sınırlılıklar ya da eksikler belirtilmelidir.

10k. Makalede ondalık sayılar ifade edilecek ise Türkçe yazımlarda , (virgül) ile yazılmalıdır. Yazım İngilizce ise. (nokta) ile ifade edilmelidir. Örneğin: 12,17 (Türkçe yazım), 12.17 (İngilizce yazım).

11. Metin içerisinde kaynak kullanımı:

11a. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

11b. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

11c. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra köşeli parantez ([]) içinde virgül ile ayrılarak ve arada boşluk bırakılarak yazılmalıdır: [1, 4, 7-9].

11d. İki den fazla ardışık kaynak için "kısa tire, -" kullanılmalıdır. "[7-9]".

11e. Eğer kullanılan kaynak tek yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Abban [7] çalışmasında bu sıklığı..." veya "Yüksel [7] stated that...".

11f. Eğer kullanılan kaynak iki yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmamalıdır. Örnek: "Saçar ve Karabulut [7] bu sıklığı..." veya "Herek and Ergin [7] stated that...".

11g. Eğer kullanılan kaynak iki den fazla yazarlı ise, metin içinde yazarın isminden sonra 'ark.' veya 'et al.' kullanılmalıdır. Örnek: "Baki ve ark. [7] bu sıklığı..." veya "Aybek et al. [7] stated that...".

11h. Bir resim ya da tablo için kullanılan cümle bir kaynak ile bitiyorsa, kaynağı resim ya da tablo parantezinden sonra belirtilmelidir. (önce değil): "... (Tablo 1) [7].

12. Araştırma Etiği

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için etik kurul onamının alındığı Gereç ve yöntem bölümünde belirtilmelidir. Kaynaklar bölümünden sonra izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

Dergimizde yayınlanacak olan makalelerle ilgili etik uygulamalar TR Dizin TÜBİTAK ULAKBİM, Cahit Arf Bilgi Merkezi tarafından önerilen aşağıdaki kurallar doğrultusunda gerçekleştirilmektedir.

Etik Kurul izni gerektiren araştırmalar:

. 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,

Ayrıca;

. Olgu sunumlarında "Aydınlatılmış onam formu"nun alındığının belirtilmesi,

. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğrafların kullanımı için sahiplerinden izin alınması ve belirtilmesi,

. Kullanılan fikir ve sanat eserleri için telif hakları düzenlemelerine uyulduğunun belirtilmesi

Geçmiş yıllarda tamamlanmış çalışma ve tezden üretilen yayınlar için geriye dönük Etik Kurul izni:

2020 yılı öncesi araştırma verileri kullanılmış, yüksek lisans/doktora çalışmalarından üretilmiş (makalede belirtilmelidir), bir önceki yıl dergiye yayın başvurusunda bulunulmuş, kabul edilmiş ama henüz yayımlanmamış makaleler için geriye dönük etik kurul izni gerekmemektedir. Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar için etik izin:

Üniversite mensubu olmayan araştırmacılar da bölgelerinde bulunan Etik Kurul'lara başvurabilir ve oradan izin alabilirler.

Ayrıca;

Dergiler "Yayın Etiği", "Araştırma Etiği" ve "Yasal/Özel izin belgesi alınması" ile ilgili kurallara uyduğunu uluslararası standartlara atıf yaparak, hem web sayfasında hem de basılı dergide herbiri için ayrı başlık açarak belirtmelidir.

. Dergilerde yayın etiğine uygunluk konusu sadece yazarların sorumluluğuna bırakılmamalı, dergi yayın etiği konusunda izleneceği yolu açık olarak tanımlanmış olmalıdır.

. Dergimizde yayımlanacak araştırma makalelerinde etik kurul izni ve/veya yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği makalede belirtilmiş olmalıdır. Eğer bu izinlerin alınması gerekli ise, izinin hangi kurumdan, hangi tarihte ve hangi karar veya sayı numarası ile alındığı açıkça sunulmalıdır.

. Çalışma insan ve hayvan deneklerinin kullanımını gerektiriyor ise çalışmanın uluslararası deklarasyon, kılavuz vb. uygun gerçekleştirildiği beyan edilmelidir.

13. Yayın Etiği Politikamız

Pamukkale Tıp Dergisi editör, editör yardımcısı ve alan editörleri, Davranış Kuralları ve Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors) ve Committee on Publication Ethics (COPE) 'nin yayınladığı Dergi Editörleri İçin En İyi Uygulama Kuralları (COPE Best Practice Guidelines for Journal Editors) ilkelerine dayanarak etik görev ve sorumluluklarını yerine getirmektedirler.

14. Çıkar İlişkisi (Conflict of interest)

Her yazar yazıyı yükleme aşamasında yazıda sunulan bilgiler hakkında çıkar ilişkisi oluşturabilecek ticari veya finansal ilişkilerini açıklamalıdır. Bu tür ilişkiler danışmanlık, hissedarlık veya araştırma için harcamaları içerir. Yazarlar bu çalışma için maddi destek almışlarsa bunu belirtmelidir. Bu tür bir ilişki yoksa Kaynaklar bölümünden önceki Çıkar İlişkisi açıklaması bölümüne;

Türkçe makalelerde: Çıkar İlişkisi: 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder'.

İngilizce makalelerde: **Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors. şeklinde yazılmalıdır.

15. Kaynaklar

1. Tüm kaynakların yazı içinde sıralı şekilde belirtilmiş olmasına dikkat edilmelidir.

2. Sadece ilgili ve gerekli olan kaynaklar belirtilmelidir.

3. Eğer altı ya da daha az yazar varsa hepsi listelenmelidir. Eğer yedi veya daha fazla yazar varsa ilk üç yazarın isminden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır.

4. Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalıdır,

5. Dergilerin adları Index Medicus'da (www.ncbi.nlm.nih.gov/journals) kullanılan biçimde **kısaltılmalıdır**.

16. Kaynakta kullanılan Makaleler için:

Kaynak bir kitap ise aşağıdakilerden birisi gibi yazılmalıdır. Eğer online bir kitap ise, basılı değil ise erişim adresi ve tarihi ayrıntılı olarak verilmelidir.

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku Shoin, 1969;57-59.
2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

Basılı dergilerdeki kaynak yazılımı

Örnek

1. Doi olmayan makalelerde;

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107.

2. Doi olan makaleler:

Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011;155:97-107. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-2-201107190-00005>

Henüz Basılmamış makaleler;

Örnek

Call JE, Mann JA, Linos KD, Perry A, Yost J. Linear lipoatrophy following intra-articular triamcinolone acetone injection mimicking linear scleroderma. Pediatr Dermatol 2018. <https://doi.org/10.1111/pde.13736> [Epub ahead of print]

Elektronik Dergiler;

Örnek

1. Kuah CY, Koleva E, Gan JLL, Iqbal T. Parry-Romberg syndrome in a patient with scleroderma. BMJ Case Rep 2018. pii: bcr-2018-226754. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226754>
2. Rambon S, Brian J, Aneskievich J. TNIP1 in autoimmune diseases: regulation of toll-like receptor signaling. Immunol Res 2018;2018:3491269. <https://doi.org/10.1155/2018/3491269>
3. Chen Y, Yan H, Song Z. et al. Downregulation of TNIP1 expression leads to increased proliferation of human keratinocytes and severe psoriasis-like conditions in an imiquimod-induced mouse model of dermatitis. Plos One 2015;10:e0127957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127957>

- a. Kaynak gösterilen makalenin ilk harfi dışındaki kelimeleri küçük harfle yazılmalıdır.
- b. Kaynakta iki nokta üst üstden sonra küçük harf kullanılmalıdır.
- c. Dergi kısaltmasından sonra nokta işareti kullanılmamalıdır.
- d. Yayınlanma yılından önce veya sonra ay belirten kısaltma yapılmamalıdır.

e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

f. Yayının cilt numarasından sonra sayı numarası yazılmamalıdır.

g. Yayının cilt numarasından sonra kullanılan iki nokta üst üste işaretinden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

h. Kaynaklarda varsa doi numarası yazılmalıdır.

ı. Sayfa numaraları aralarında küçük tire işareti “-” kullanılmalıdır.

i. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalıdır: “166-171.”. Lütfen “166-9”. “166-69” yazmayınız.

j. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

17. Kaynakta kullanılan kitap ve kitap bölümü için:

Örnek:

1. Watanabe M, Takeda S, Ikeuchi H. Atlas of arthroscopy. 2nd ed. Tokyo: Igaku

Shoin, 1969;57-59.

2. Hull RD, Hirsh J. Comparative value of tests for the diagnosis of venous thrombosis. In: Bernstein EF, ed. Noninvasive diagnostic techniques in vascular disease. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1985;779-796.

17a. Kaynak gösterilen kitap veya bölüm adının ilk harfi dışındaki kelimeler küçük harfle yazılmalıdır.

17b. Yayınlanan şehrin isminden sonra iki nokta üst üste (:) kullanılmalıdır.

17c. Yayınevi isminden sonra virgül kullanılmalıdır.

17d. Yayınlanma yılından sonra noktalı virgül (;) kullanılmalıdır.

17e. Yayınlanma yılından sonraki noktalı virgülden sonra boşluk bırakılmamalıdır.

17f. Sayfa numaraları aralarında kısa tire işareti “-” kullanılmalıdır.

17g. Son sayfa numarası tam olarak yazılmalı: “914-916.”

17h. Kaynağın sonuna nokta koyulmalıdır.

18. İnternet (ağ) kaynakları için: Erişim tarihiniz belirtilmelidir.

Örnek:

Musculoskeletal MRI Atlas. Available at:

<http://www.gla.med.va.gov/mriatlas/Index.html>. Erişim tarihi 14 Eylül 2010 (yazarın makalesinin yazım dili Türkçe ise)

Accessed September 14, 2010 (yazarın makalesinin yazım dili İngilizce ise)

19. Poster veya bildiri için:

Örnek:

Karabulut N, Çakmak V. Diffusion-weighted MR imaging of pulmonary lesions.

Paper presented at: ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 01-07 Mayıs 2010; Stockholm, Sweden.

20. Tez çalışmaları için:

Örnek:

Gündüz B. Hemşirelerde stresle başa çıkma biçimleri ile tükenmişlik arasındaki ilişkilerin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Eğitim Bilimleri Anabilim Dalı Rehberlik ve Psikolojik Danışmanlık Programı, Trabzon, 2000.

Tablolar

- Tüm tabloların yazınızın içinde belirtilmesi gerekmektedir.
- Grafik, diyagram ve algoritmaların tablo değil, şekil olduğu unutulmamalıdır.
- Bütün tabloların üstünde numarası ve başlığı olmalıdır.
- Tabloların başlığından sonra nokta koyulmamalıdır.
- Tablolardaki kısaltmalar tablo altında açıklanmalıdır.
- Tablolar, Word'de tablo kurallarına uygun şekilde yüklenmelidir.

Resimler ve şekiller

- Tüm resimlere yazı içerisinde atıf yapılmış olmalıdır.
- Görüntülerin üzerinde herhangi bir kurumun veya hastanın bilgileri olmamalıdır. Yüz fotoğraflarında gizliliği korumak için gözler kapatılmalıdır.
- Görüntüler en az 300 vpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır.
- Her resim, şekil veya grafik ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, yazının ekleri olarak yüklenmelidir. Ana metin içine yerleştirilmemelidir.
- Resim üzerinde ok vb. işaretler kullanılmış ise resim açıklamasında bu belirtilmelidir.
- Resim Yazısı:** makalenizle birlikte yükleyeceğiniz resimlerde dikkat çekmek istediğiniz noktaya lütfen işaret koyunuz (Oklar ince, yerine göre beyaz veya siyah renk olmalıdır). Resimlerin açıklama bölümüne ayrıntılı açıklama yazınız. Bazı resimlerde tedavi sonrası düzelme ifade ediliyorsa, resim yazısı olarak tedavi sonrası düzelmiş olan grafi, sintigrafi vs bulguları şeklinde bilgi ilave ediniz. Resimlerin orijinal haliyle 300 vpi çözünürlüğünde yüklenmelidir.

NOT: Hakem tarafından istenen düzeltmelere 2(iki) ay içerisinde cevap verilmemesi durumunda makaleler red'de alınacaktır.

İntihal Kontrolü

Ocak 2015'den itibaren gönderilen makalelerin tümü IThenticate® intihal belirleme yazılımı kullanılarak kontrol edilmektedir. Yazılım tarafından üretilen benzerlik raporu doğrultusunda, Editörler Kurulu makalenin hakem değerlendirmesine alınmasına veya doğrudan ret edilmesine karar vermektedir.



Pamukkale Medical Journal *Pamukkale Tıp Dergisi*

EDİTÖR'DEN – EDITORIAL

Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL



Nisan 2013'ten bu döneme kadar yürütmekte olduğum Pamukkale Tıp Dergisi baş editörlüğü görevim süresince bölüm editörü ve yayın kurulu arkadaşlarımla daima ilk hedefimiz ülkemiz tıbbına en iyi şekilde hizmet etmek oldu. Bu bağlamda dergimiz için yaptığımız çalışmalar, ülkemiz tıp bilim insanlarına en kısa zamanda en doğru bilgileri dünya tıbbı ile yarışacak düzeyde ortaya koymayı amaçlamıştır. Dergimizi takip eden bilim insanlarının da bizlere verdiği değeri dergimize yayınlanmak üzere gönderilen makalelerin çokluğundan anlıyoruz. Bu

nedenle Pamukkale Tıp Dergisi Editörleri olarak başta dergi çalışanlarımıza (editörler kurulu, sekretarya ve dizgi), yazarlarımıza ve bilimsel bir derginin olmazsa olmazı hakemlerimize şükranlarımızı sunuyoruz. İlk göreve başladığım dönemden beri çok önemli eksiklerimiz dergimize ait özgün bir kapak olamamasıydı. Son üç yılımda bir taraftan bilimsel yayınların katlanarak artmasını sağlamaya çalışırken, diğer taraftan da özgün bir Dergi Kapağı ve Logo tasarımı üzerinde önemli çalışmalar yaptık.

Pamukkale Tıp Dergisi Kapak Resmi ve Logosu'nun Öyküsü

Antik dönemde Denizli çevresinde yer alan Hierapolis, Laodikeia, Attouda, Karura, Herakleia Sallbace ve Eumeneia kentlerinde tıp biliminin ve eğitiminin, çağının ötesinde olduğu, o dönemden kalan yazıtlardan açıkça anlaşılmaktadır. Özellikle Herakleia Salbace Antik Kenti güç tanrısı Herakles adına kurulmuş olmasına rağmen, kentin baş tanrısı sağlık

tanrısı olan Asklepios ve karısı Hygeia'dır. Herakleia Antik Kentindeki kabartmalar ve heykeller üzerinde sağlık tanrısı Asklepios ve karısı Hygeia sıkça betimlenmiştir. Antik Roma döneminde kentte bir tıp okulu vardı ve burada antik dünyanın en meşhur hekimleri yetiştiriliyordu. Bu bilgiden ilham alarak antik dönemde kurulmuş bu tıp fakültelerine ait bir kabartma belki bizlere kapak resmi ve logo (imlek) için yol gösterici olabilirdi. Arayışlarımız sürerken rastladığımız Prof. Dr. Celal Şimşek (Pamukkale Üniversitesi, Arkeoloji Enstitüsü müdürü) tarafından keşfedilen ve fotoğraflanan Laodikeia Sağlık Kabartması bizleri fazlasıyla heyecanlandırdı. Sayın Prof. Dr. Celal Şimşek hocamızdan aldığımız izin sonrası, bu kabartma üzerinde çalışmalarımız başladı. Yine üniversitemizin Mimarlık ve Tasarım Fakültesi-Endüstri Ürünleri Tasarımı bölümünden Dr. Öğr. Üyesi Özgü Hafızoğlu'nun değerli ve özgün katkıları ile kapak resmi ve logo son şeklini aldı. Her iki

hocamıza da değerli katkılarından dolayı şükranlarımızı sunuyoruz. Antik Roma döneminin tıp alanındaki çok ileri merkezlerini içinde barındıran bölgemiz, bu büyük mirasın takipçisi olarak dergi kapağımızdaki tasarımı ile tıp bilimi alanında hizmetlerini sürdürmeye devam edecektir.

Bu sayımızda ilave olarak Prof. Dr. Celal Şimşek hocamızın okuyucularımızı yukarıda bahsettiğim konularda bilgilendirici bir makalesini ve Dr. Öğr. Üyesi Özgü Hafızoğlu hocamızın Laodikeia Sağlık Kabartması'ndaki ve dolayısı ile de kapak tasarımımızdaki anolojik sonuçları içeren makalesini de sizlerle paylaşmak istedik.

Tıp bilimine yön verecek daha ileri çalışmalarda birlikte olmak dileği ile...

Prof. Dr. Selçuk Yüksel

Pamukkale Tıp Dergisi Baş Editörü



The prognostic role of clinical, electroencephalographic and neuro-radiological parameters in predicting outcome in pediatric non-traumatic coma

Pediatric non-traumatic coma prognosis in clinical, electroencephalographic and neuro-radiological parameters

Ayşe Anık, Hasan Tekgül, Sanem Yılmaz, Bülent Karapınar, Ömer Kitiş, Gül Aktan, Sarenur Gökben

Gönderilme tarihi:06.02.2020

Kabul tarihi:05.05.2020

Abstract

Purpose: To investigate the early outcome of non-traumatic coma (NTC) in pediatric critical care in relation to the prognostic role of clinical, electroencephalographic, and neuro-radiological factors.

Materials and methods: A total of 77 children (means of age: 70.5±68.7 months, 55.8% were boys) with acute encephalopathy, and NTC were included in this retrospective cross-sectional study. Data on patient demographics (age, gender, etiology of NTC) and prognostic factors [Glasgow coma scores (GCS), pupillary light reflex (PLR), electroencephalography (EEG) and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings] and neurological outcome (intensive care unit period and first 3 months after discharge) were recorded in each patient.

Results: Hypoxic-ischemic encephalopathy (35.1%) and central nervous system infection (22.1%) were the most common etiologies in this study. The favorable and unfavorable neurological outcome was noted in 57% and 43% of patients, respectively. Lack of PLR (OR 3.09, 95% CI: 2.17 to 4.40, $p<0.001$), GCS ≤ 5 (OR 7.85, 95% CI: 2.77 to 22.37, $p<0.001$), poor prognostic pattern in EEG (OR 13.76, 95% CI: 1.62 to 116.54, $p=0.004$) and presence of MRI lesions (OR 4.04, 95% CI: 1.15 to 14.19, $p=0.029$) were significant determinants of unfavorable neurological outcome.

Conclusion: We conclude that combined use of clinical, EEG, and MRI findings might provide a more accurate estimation of neurological outcome in pediatric NTC.

Key words: Non-traumatic coma, neuroimaging, prognostic factors.

Anık A, Tekgul H, Yılmaz S, Karapınar B, Kitiş Ö, Aktan G, Gokben S. The prognostic role of clinical, electroencephalographic and neuro-radiological parameters in predicting outcome in pediatric non-traumatic coma. Pam Med J 2020;13:509-518.

Özet

Amaç: Pediatrik non-travmatik komada (NTK) erken dönem prognozunu; klinik, elektroensefalografi (EEG) ve nöroradyolojik faktörlerle ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif kesitsel çalışmaya, akut ensefalopati ve NTK tanılı 77 çocuk hasta (ortalama yaş 70,5±68,7 ay, %55,8 erkek) alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komanın sebebi), prognozlarını belirleyen faktörler [Glasgow koma skoru (GKS), pupil ışık refleksi, EEG ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları] ve erken nörolojik sonuçları (yoğun bakım dönemi ve taburculuk sonrası ilk 3 ay) kaydedildi.

Bulgular: Hipoksik iskemik ensefalopati (%35,1) ve santral sinir sistemi enfeksiyonu (%22,1) bu çalışmadaki en sık etiyolojik nedenlerdi. İyi ve kötü nörolojik sonuçlar sırasıyla %57 ve %43 olarak bulundu. Işık refleksinin olmaması (OR 3,09, %95 CI: 2,17-4,40, $p<0,001$), GKS ≤ 5 (OR 7,85, %95 CI: 2,77 to 22,37, $p<0,001$), EEG'de

Ayşe Anık, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Izmir, Turkey, e-mail: drayseank@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0673-3403)

Hasan Tekgül, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Izmir, Turkey, e-mail: hasan.tekgul@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0002-9972-0651) (Corresponding Author)

Sanem Yılmaz, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Izmir, Turkey, e-mail: sanem.yilmaz@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0002-8719-0665)

Bülent Karapınar, MD, Ege University Faculty of Medicine, Division of Pediatric Intensive Care, Izmir, Turkey, e-mail: bulent.karapinar@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0002-6034-189X)

Ömer Kitiş, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Turkey, e-mail: omer.kitis@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4201-5449)

Gül Aktan, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Izmir, Turkey, e-mail: gul.aktan@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0002-5367-2236)

Sarenur Gökben, MD, Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Izmir, Turkey, e-mail: sarenur.gokben@ege.edu.tr (orcid.org/0000-0001-7896-5716)

kötü prognostik patern izlenmesi (OR 13,76, %95 CI: 1,62-116,54, $p=0,004$) ve kraniyal MRG'de lezyon varlığı (OR 4,04, %95 CI: 1,15-14,19, $p=0,029$) kötü prognostik bulgu olarak değerlendirildi.

Sonuç: Pediatrik NTK'da klinik, EEG ve kraniyal MRG bulgularının kombine değerlendirilmesinin, hastanın nörolojik prognozunu değerlendirmede daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Non-travmatik koma, nörogörüntüleme, prognostik faktörler.

Anık A, Tekgül H, Yılmaz S, Karapınar B, Kitiş Ö, Aktan G, Gökben S. Pediatrik non-travmatik koma prognozunu öngörmeye klinik, elektroensefalografik ve nöroradyolojik parametrelerin rolü. Pam Tıp Derg 2020;13:509-518.

Introduction

Non-traumatic coma (NTC) is a common cause of pediatric critical care admission, while the clinical outcome varies from a full neurological recovery to significant morbidity and mortality depending on the etiology of coma and clinical status at the time of presentation [1-7].

However, despite the importance of the early prediction of the neurologic outcome in the pediatric critical care, prediction of the clinical outcome early in the course of the disease is considered challenging alongside the limited and rather inconclusive data available in the literature on potential prognostication parameters in the acute phase of NTC among children [2, 4, 6-12].

In order to improve outcomes in these patients, it is imperative that the problem is studied in a more. This requires studying the common etiologies of NTC in specific regions as well as studying clinical features and laboratory parameters that may be identified early in the course of disease in order to assist in the prediction of poor outcome [8].

While potential prognostic role of several anamnestic, clinical, biologic, and electrophysiological factors have been investigated in NTC, a more comprehensive investigation with the use of multimodal combined analysis of potential prognostic criteria is considered more useful in estimating the outcome of NTC [11, 13, 14].

This retrospective study was therefore designed to investigate the potential prognostic role of clinical, electroencephalographic, and neuro-radiological parameters in predicting outcome in pediatric NTC.

Material and methods

Study population

A total of 77 pediatric patients (means of age: 70.5 (68.7) months, 55.8% were boys) with acute encephalopathy, and NTC who had electroencephalography during their hospitalization in pediatric intensive care unit were included in this retrospective study conducted at Ege University Children's Hospital.

The study was conducted in full accordance with local GCP guidelines and current legislation, while the permission was obtained from our institutional ethics committee for the use of patient data for publication purposes.

Assessments

Data on patient demographics (age, gender), etiology of NTC, pediatric risk of mortality (PRISM) scores, neurological examination [Glasgow coma scores (GCS), pupillary light reflex (PLR)], electroencephalography (EEG) and cranial magnetic resonance imaging (MRI) findings and neurological outcome during intensive care unit (ICU) hospitalization and in the post-discharge 3rd month were recorded in each patient. Neurological outcome (favorable vs. unfavorable) was evaluated with respect to study parameters and poor prognostic risk factors for neurological outcome were analyzed using Odd's ratios (OR).

PRISM scores

PRISM scores at ICU admission were calculated based on hemodynamic (systolic and diastolic blood pressure, pulse), respiratory (respiration per minute, PCO_2 , PaO_2/FiO_2), neurological (GCS, PLR), metabolic (blood glucose, bilirubin, calcium, and bicarbonate levels) and coagulation parameters.

Prognostic outcome

The overall prognostic outcome was based on neurological examination during ICU hospitalization and at the 3rd month of hospital discharge with consideration of a favorable prognostic outcome in survivors with normal status and mild neurologic disabilities, while consideration of unfavorable outcome in those with moderate or severe neurologic disabilities and death.

Qualitative EEG analysis

Bedside-EEG recordings followed a standard protocol as outlined by the international 10-20 system, with the same device (Nihon-Kohden Neurofax EEG-1200), and by the same experienced EEG technician. EEG recordings were performed during normothermia (core temperature > 36°C) and off sedation, 24-36 hours after coma.

EEG records were re-analyzed by the same pediatric neurologist (H.T.) who was unaware of the clinical data. Using the simple five-grade system described by Amodio et al. [15] in 1999, EEG findings were classified into 5 grades: 0- normal; 1- focal (focal suppression, ictal discharges, inter-ictal discharges (focal, bilateral or generalized periodic discharges, tri-phasic waves); 2- beta coma, spindle coma, low voltage background activity); 3-alpha coma, burst suppression pattern, mixed coma pattern), 4- electro-cerebral inactivity.

Overall, EEG patterns were further categorized into two groups including good prognostic patterns (focal suppression, ictal discharges, inter-ictal discharges, beta coma, and spindle coma) and poor prognostic patterns (alpha coma, burst suppression, electro-cerebral inactivity) [16].

MRI findings

MRI records were re-analyzed by the same pediatric neuroradiology specialist (O.K.) who was unaware of the clinical data using two different classification systems based on evaluation of cortical plus extra-cortical lesions (Grade 0: no lesion, Grade 1: unilateral cortical involvement; Grade 2: bilateral cortical involvement; Grade 3: cortical + subcortical involvement; Grade 4: extra-axial involvement). Overall, cranial MRI findings were

also categorized based on the absence and presence of any lesion.

Statistical analysis

Statistical analysis was made using computer software (SPSS version 13.0, IBM, New York, USA). In the univariate analyses, the relations between multiple categorical variables were analyzed using Fisher's exact test, while the Mann-Whitney U test was used for the analysis of numerical variables. ROC curve was plotted to determine performance of prognostic markers in discrimination of unfavorable outcome with the calculation of AUC values. Step-wise logistic regression was performed to determine factors predicting unfavorable neurologic outcome. Data were expressed as "mean (standard deviation; SD)", percent (%) and median (25-75%) where appropriate. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Data were expressed as "mean (standard deviation; SD)", percent (%), median (min-max), and OR with 95% confidence interval (CI, min to max) where appropriate.

Results

Baseline characteristics

Hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE, 35.1%) and central nervous system (CNS) infection (22.1%) were the most common etiologies underlying the coma. During ICU hospitalization, the neurological outcome was normal or with mild neurological disability in 28 (36.4%) patients, whereas moderate to severe neurological disability was noted in 23 (29.8%) patients. In-hospital mortality occurred in 26 (33.8%) of 77 patients, including 66.7% of patients with coma due to toxic-metabolic causes, 61.5% of patients with coma due to structural causes and 33.3% of patients with hypoxic-ischemic encephalopathy, whereas only 5.9% of patients with CNS infection and none of the patients with status epilepticus died during ICU hospitalization (Table 1).

We re-tested EEG recordings on 9 patients with status epilepticus 2 days after withdrawal of sedative agents.

At the 3rd month of hospital discharge in survivors (n=51), favorable and unfavorable neurological outcome was noted in 46 (90%) and 5 (10%) of patients, respectively (Table 1).

Overall, during ICU hospitalization and after discharge, favorable neurological outcome (categories I-II) and unfavorable neurological

outcome (categories III-IV-V) were noted in 57.0% and 43.0% of patients, respectively (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics, etiology and outcome of children with NTC

Age (month), mean (SD, min-max)	70.5 (68.7, 2.0-216.0)
Gender, n (%)	
Female	34 (44.2)
Male	43 (55.8)
PRISM score, mean (SD, min-max)	15.93 (11.81, 0.00-43.0)
Etiology of non-traumatic coma	
Hypoxic-ischemic encephalopathy	27 (35.1)
CNS infection	17 (22.1)
Structural causes	13 (16.9)
Toxic metabolic causes	12 (15.6)
Status epilepticus	8 (10.4)
In-hospital (ICU) outcome (n=77)	n (%)
I. Normal	17 (22.1)
II. Mild Neurologic Disability	11 (14.3)
III. Moderate Neurologic Disability	18 (23.3)
IV. Severe Neurologic Disability	5 (6.5)
V. Death	Total
	26 (33.8)
	Toxic metabolic causes (n=12)
	8 (66.7)
	Structural causes (n=13)
	8 (61.5)
	Hypoxic-ischemic encephalopathy (n=27)
	9 (33.3)
	CNS infection (n=17)
	1 (5.9)
	Status epilepticus (n=8)
	0 (0.0)
Post-discharge 3rd month outcome (n=51)	
Favorable (I-II)	46 (90)
Unfavorable (III-IV-V)	5 (10)
Overall outcome (ICU + post-discharge 3rd month) (n=77)	
Favorable (I-II)	44 (57.0)
Unfavorable (III-IV-V)	33 (43.0)

SD: Standart deviation; PRISM: Pediatric risk of mortality; CNS: Central nervous system; ICU: Intensive care unit

Neurological examination, EEG and cranial MRI findings with respect to overall neurological outcome

Overall, unfavorable vs. favorable neurological outcome was associated with significantly higher likelihood of lack of PLR (100.0% vs. 0.0, $p<0.001$), GCS of ≤ 8 (61.4% vs. 38.6, $p<0.001$) or ≤ 5 (72.4% vs. 27.6%,

$p<0.001$), grade 2 (55.9% vs. 44.1% $p<0.001$), grade 3 (80.0% vs. 20.0%, $p<0.001$), and grade 4 (100.0% vs. 0.0%, $p<0.001$) EEG patterns, poor prognostic EEG patterns (88.9% vs. 11.1%, $p=0.04$), grade 3 (62.5% vs. 37.5%, $p<0.05$) and grade 4 (66.7% vs. 33.3%, $p=0.037$) MRI findings, as well as lesser likelihood of lack of MRI lesions (18.2% vs. 81.8%, $p=0.029$) (Table 2).

Table 2. Study parameters with respect to overall neurological outcome

	Total	Overall neurological outcome		p value
		Favorable (n=44)	Unfavorable (n=33)	
Lack of pupillary light reflex, n (%)	12 (15.6)	0 (0.0)	12 (100.0)	<0.001
GCS, %				
>8	27.0	81.8	18.2	<0.001
≤8	17.0	38.6	61.4	
>5	36.0	75.0	25.0	<0.001
≤5	8.0	27.6	72.4	
EEG-grading system, n (%)				
Grade 0	11 (14.3)	10 (90.9)	1 (9.1)	<0.001
Grade 1	23 (29.9)	18 (78.3)	5 (21.7)	
Grade 2	34 (44.2)	15 (44.1)	19 (55.9)	
Grade 3	5 (6.5)	1 (20.0)	4 (80.0)	
Grade 4	4 (5.2)	0 (0.0)	4 (100.0)	
EEG-overall, n (%)				
Good prognostic patterns	68 (88.3)	43 (63.2)	25 (36.8)	0.04
Poor prognostic patterns	9 (11.7)	1 (11.1)	8 (88.9)	
MRI findings, n (%)				
Grade 0	23 (38.3)	19 (82.6)	4 (17.4)	
Grade 1	11 (18.3)	8 (72.7)	3 (27.3)	0.037
Grade 2	7 (11.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	
Grade 3	16 (26.7)	6 (37.5)	10 (62.5)	
Grade 4	3 (5)	1 (33.3)	2 (66.7)	
Total	60 (100)	39 (65)	21 (35)	
Cranial MRI- overall, n (%)				
Lack of lesion	22 (36.7)	18 (81.8)	4 (18.2)	
Presence of lesion	38 (63.3)	21 (55.3)	17 (44.7)	0.029
Total	60 (100)	39 (65)	21 (35)	

GCS: Glasgow coma score; EEG: Electroencephalography; MRI: Magnetic resonance imaging

Logistic regression analysis for risk factors for unfavorable neurological outcome in NTC

Lack of PLR (OR 3.09, 95% CI: 2.17 to 4.40, $p<0.001$), GCS ≤ 5 (OR 7.85, 95% CI: 2.77 to 22.37, $p<0.001$), poor prognostic pattern in EEG (OR 13.76, 95% CI: 1.62 to 116.54, $p=0.004$) and presence of MRI lesions (OR: 4.04, 95% CI: 1.15 to 14.19, $p=0.029$) were determined to predict unfavorable neurological outcome in NTC patients (Table 3).

ROC analysis for performance of prognostic factors in the identification of unfavorable neurological outcome

Lack of PLR (sensitivity of 63%, a specificity of 100%, the positive predictive value of 100% and negative predictive value of 29%), GSC of

≤ 5 (sensitivity of 65%, a specificity of 81%, the positive predictive value of 72% and negative predictive value of 25%), poor prognostic pattern in EEG (sensitivity of 25%, a specificity of 97%, the positive predictive value of 88% and negative predictive value of 63.2%) and presence of MRI lesion (sensitivity of 81%, a specificity of 48% positive predictive value of 46% and negative predictive value of 82.6%) were determined to identify the overall unfavorable neurological outcome.

Discussion

Our findings in a retrospective cohort of pediatric patients with NTC revealed an in-hospital mortality rate of 33.8% in ICU and overall unfavorable neurological outcome in 43.0% of patients at 3rd month of hospital

Table 3. Poor prognostic factors for early outcome in non-traumatic coma

	Odd's ratio	95% confidence interval		p value
		Lower bound	Upper bound	
Risk factors				
Lack of pupillary light reflex	3.09	2.17	4.40	<0.001
Glasgow coma score ≤5	7.85	2.77	22.37	<0.001
Poor prognostic pattern in EEG	13.76	1.62	116.54	0.004
Presence of MRI lesions	4.04	1.15	14.19	0.029

EEG: Electroencephalography; MRI: Magnetic resonance imaging

discharge. Although HIE and CNS infections were the most common etiologies, toxic-metabolic and structural causes were associated with the highest rate of mortality. Lack of PLR (OR 3.09, 95% CI: 2.17 to 4.40, $p < 0.001$), GCS ≤5 (OR 7.85, 95% CI: 2.77 to 22.37, $p < 0.001$), poor prognostic pattern in EEG (OR 13.76, 95% CI: 1.62 to 116.54, $p = 0.004$) and presence of MRI lesions (OR 4.04, 95% CI: 1.15 to 14.19, $p = 0.029$) were determined to predict unfavorable neurological outcome in NTC patients. Lack of PLR, GCS ≤5, and poor prognostic patterns in EEG showed a performance with high specificity (100.0%, 81.0%, and 97.0%, respectively), whereas the presence of an MRI lesion was associated with high sensitivity (81.0%) in discriminating unfavorable neurological outcome.

Mortality rate (33.8%) in our cohort seems consistent with the country-specific mortality rates reported in past studies among pediatric NTC patients that ranged from 16.6 to 50.0% [4, 5, 8, 9, 12, 17-19]. Infective pathologies are considered to be the most common cause of NTC in children in developing countries, while toxic-metabolic causes and HIE show higher prevalence in Western countries [3-5, 19, 20]. In addition, infectious etiology was also reported to be associated with higher mortality rates compared to other NCT etiology groups [3, 4, 6, 8, 9, 20, 21]. Our findings are in line with the high prevalence of infectious etiology in pediatric NTC cases, whereas do not support the associated high risk of mortality given the mortality rate of 5.9% in our patients NTC due to infectious etiology. Similarly, in a prospective study among 82 children with acute NTC, CNS infections were reported to be the most common etiology and the overall mortality rate was 30%, while survival was reported to be significantly better in those with infectious etiology than with

toxic-metabolic etiology [22]. In an analysis of 100 pediatric NTC cases, metabolic causes (33%) and CNS infections (28%) were reported to be the most common etiologies along with overall mortality rate of as high as 50.0% [19]. Association of toxic-metabolic causes with the highest mortality rates (66.7%) in our cohort of NTC patients seems notable in this regard. Notably, in an analysis of 100 consecutive cases of NTC, infections (60%) and toxic-metabolic conditions (19%) were reported as the most common etiologies, while the overall mortality rate was 35% and higher in those with toxic-metabolic causes (73%) than those with infection (36%) [4]. In addition, consistent with lower mortality rates in our cohort for the etiologies including status epilepticus and infections, in a past study among 155 NTC patients, infectious (32.7%) etiology and status epilepticus (29.4%) were reported as the two most common etiology, along with overall mortality rate of 16.6% [9].

Indeed, non-convulsive status epilepticus has been considered as a robust predictor of a poor outcome in pediatric patients with a critical illness, irrespective of the cause [23-26], while the risk of poor neurodevelopmental outcome was shown to be higher in those presented with idiopathic or febrile etiology than those with acute encephalopathy (infectious, metabolic, vascular, and toxic) etiologies [27]. In addition, electrographic seizures have been noted in up to 65% of comatose children along with association status epilepticus with a greater risk of poor outcome than other types of seizures [28]. However, continuous EEG is not easily applicable neurophysiological modality in intensive care units. Hence, the absence of mortality among NTC cases with status epilepticus etiology in our cohort seems to support the consideration of morbidity

rather than the mortality to be more prevalent in pediatric status epilepticus [23, 27]. This also emphasizes the challenges considered in an association of status epilepticus with the outcome due to potential confounding factors such as the underlying etiology of status epilepticus and heterogeneity of studies in terms of study design, study populations, and outcome measures [23, 27]. Nonetheless, it should be noted that there is a considerable geographic difference in prevalent etiologies of NTC across the world and being familiar with the common causes of NTC coma in the specific geographical region is considered to be important for physicians to implement accurate diagnostic and therapeutic measures [21].

In-hospital rates for none-mild disability (36.4%) and moderate to severe disability (29.8%) in our cohort seems consistent with rates for none-mild disability (25%) and moderate to severe disability (35%) reported in NTC patients [4]. In addition, rates for favorable (90%) and unfavorable (10%) neurological outcome among survivors in our cohort support the data from a study in 100 children with NTC indicated that 58% of survivors showed no disability and 41% showed neurological or motor disability [8].

Inconsistent data exist on the predictive value of GCS score in pediatric NTC with consideration of GCS to be predictive for neurological outcome among survivors but not mortality in some studies [17, 29-31]. Nonetheless, our findings support the studies that reported poor GCS (GSC <5) and non-reactive pupils at admission to be independent significant predictors of poor prognosis in NTC [4, 5, 8, 11, 19, 32-35].

The significant role of poor prognostic EEG patterns in predicting unfavorable neurological outcome in our cohort supports the data from a past study among 100 children with NTC which revealed that abnormal EEG was a predictor of mortality and associated with increased risk of disability among survivors [36]. Likewise, in a prospective cohort of 57 children who were mechanically ventilated for HIE throughout a 3-year period; the presence of spikes or epileptiform discharges was associated with an unfavorable outcome [11].

Diagnostic and prognostic significance of EEGs in neonatal HIE is well-established with consideration of abnormal EEG background activity and persistent abnormality in serial EEG to be a potential marker of or prognosis in terms of neurologic sequela [37-39]. EEG has also been suggested to be a potential predictor of developmental outcome in severe but not in mild-to-moderate HIE cases [40, 41]. Background abnormalities on the initial EEG including burst suppression, slow activity, low voltage, and an isoelectric pattern were also shown to be associated with a markedly increased risk of mortality or unfavorable neurodevelopmental outcome in HIE patients [42].

In a retrospective analysis of 39 children with NTC, a significant correlation was reported between EEG findings and neurologic outcome after a mean follow-up period of 30 months, along with an increase in the prognostic power of assessment with a combination of MRI and electrophysiology findings [10].

MRI is the neuroimaging of choice in acute NTC [43], while considered to be a robust predictor of a poor neurodevelopmental outcome neonatal encephalopathy [44] alongside the well-established diagnostic and prognostic significance in neonatal HIE [41]. In an analysis of the prognostic value of MRI in children with NTC, a significant correlation was reported between the first MRI and neurologic outcome (sensitivity 96%) [45]. Likewise, our findings revealed that the presence of MRI lesions was a significant determinant of (OR 4.04, 95% CI: 1.15 to 14.19, $p=0.029$) poor prognosis, as associated with high sensitivity (81.0%) in discriminating unfavorable neurological outcome in pediatric NTC patients.

Consistent with our findings on the high sensitivity of MRI and high specificity of EEG in the detection of the prognostic outcome, neuroimaging was reported to be highly sensitive but less specific, while electrophysiological tests were considered highly specific but less sensitive in identification of prognostic outcome in pediatric NTC cases [10]. Moreover, in a study on the relationship between MRI lesions and EEG findings full-term neonates with acute encephalopathy, abnormal MRI findings including severe basal ganglia lesions were shown to be accompanied with an abnormal

EEG background rhythm [46]. In addition, in a study on 26 neonates with perinatal asphyxia presence of MRI lesions involving basal ganglia was reported to be a poor prognostic factor independent of EEG and clinical findings [47].

There is also evidence on the association of nonreactive electroencephalographic patterns with unfavorable outcome in terms of morbidity and mortality among comatose children [11, 48]. Therefore, EEG assessment in NTC has been suggested to focus not only the EEG prognostic patterns (burst-suppression, alpha-like activity, low amplitude, and suppression) but also the electroencephalographic reactive patterns (a change in the frequency or voltage of the background activity) for better understanding of the clinical outcome [48]. The authors also noted the likelihood of electroencephalographic reactive pattern to be an independent prognostic predictor, irrespective of the etiology, coma score, and electroencephalographic pattern [48].

Our findings confirm the role of clinical variables (PLR, GCS score) as the most readily available tools for prognostic assessment of NTC, and emphasize the predictive role of EEG patterns and presence of MRI lesion to identify those who are most likely to develop unfavorable neurological outcome in children with NTC. Hence, our findings emphasize the importance of early neuroimaging and electrophysiological investigation in providing an estimate of the likelihood of poor outcome with reasonable accuracy in children with NTC [10].

There are some limitations in our study. Firstly, this is a retrospective study. Secondly, serial EEG monitoring was not performed in patients other than status epilepticus. Thus, a large prospective trial is warranted to confirm the prognostic role of serial EEG monitoring in pediatric patients with non-traumatic coma.

In conclusion, our findings in a retrospective cohort of pediatric patients with NTC revealed in-hospital mortality in one-third of patients and overall unfavorable neurological outcome in almost half of the patients. Although HIE and CNS infections were the most common etiologies, toxic-metabolic and structural causes were associated with a higher rate of mortality. Lack of PLR, GCS ≤ 5 , and poor prognostic patterns in EEG were the prognostic factors

with high specificity, whereas the presence of MRI lesion was the prognostic factor with high sensitivity in predicting and discriminating unfavorable neurological outcome in children with NTC. Hence, our findings emphasize that combined use of clinical, EEG, and MRI findings might provide a more accurate estimation of neurological outcome in pediatric NTC.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Tasker RC, Cole GF. Acute encephalopathy of childhood and intensive care. In: EM B, editor. Paediatric Neurology. 3 edition, 1996 ed: Churchill Livingstone 1996:691-729.
2. Trubel HK, Novotny E, Lister G. Outcome of coma in children. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:283-287. <https://doi.org/10.1097/00008480-200306000-00010>
3. Wong CP, Forsyth RJ, Kelly TP, Eyre JA. Incidence, aetiology, and outcome of non-traumatic coma: a population based study. *Arch Dis Child* 2001;84:193-199. <https://doi.org/10.1136/adc.84.3.193>
4. Bansal A, Singhi SC, Singhi PD, Khandelwal N, Ramesh S. Non traumatic coma. *Indian J Pediatr* 2005;72:467-473. <https://doi.org/10.1007/bf02724422>
5. Ogunmekan AO. Non-traumatic coma in childhood: etiology, clinical findings, morbidity, prognosis and mortality. *J Trop Pediatr* 1983;29:230-232. <https://doi.org/10.1093/tropej/29.4.230>
6. Sofiah A, Hussain IH. Childhood non-traumatic coma in Kuala Lumpur, Malaysia. *Ann Trop Paediatr* 1997;17:327-331. <https://doi.org/10.1080/02724936.1997.11747906>
7. Abend NS, Licht DJ. Predicting outcome in children with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:32-39. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000288714.61037.56>
8. Ahmed S, Ejaz K, Shamim MS, Salim MA, Khans MU. Non-traumatic coma in paediatric patients: etiology and predictors of outcome. *J Pak Med Assoc* 2011;61:671-675.
9. Khodapanahandeh F, Najarkalayee NG. Etiology and outcome of nontraumatic coma in children admitted to pediatric intensive care unit. *Iran J Pediatr* 2009;19:393-398.
10. Mewasingh LD, Christophe C, Fonteyne C, et al. Predictive value of electrophysiology in children with hypoxic coma. *Pediatr Neurol* 2003;28:178-183. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(02\)00509-x](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(02)00509-x)

11. Mandel R, Martinot A, Delepouille F, et al. Prediction of outcome after hypoxic-ischemic encephalopathy: a prospective clinical and electrophysiologic study. *J Pediatr* 2002;141:45-50. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.125005>
12. Ibekwe RC, Ibekwe MU, Onwe OE, Nnebe Agumadu UH, Ibe BC. Non-traumatic childhood coma in Ebonyi State University Teaching Hospital, Abakaliki, South Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2011;14:43-46. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.79239>
13. Chen R, Bolton CF, Young B. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electrophysiologic study. *Crit Care Med* 1996;24:672-678. <https://doi.org/10.1097/00003246-199604000-00020>
14. Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and electrophysiologic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:101-107. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90046-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90046-7)
15. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F, et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1334-1344. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00076-0](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00076-0)
16. Kaplan PW. EEG monitoring in the intensive care unit. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2006;46:81-97.
17. Bondi FS. The prognosis of medical coma in Ibadan: results of multivariate analysis. *Ann Trop Paediatr* 1992;12:87-94. <https://doi.org/10.1080/02724936.1992.11747551>
18. Forsyth RJ, Wong CP, Kelly TP, et al. Cognitive and adaptive outcomes and age at insult effects after non-traumatic coma. *Arch Dis Child* 2001;84:200-204. <https://doi.org/10.1136/adc.84.3.200>
19. Fouad H, Haron M, Halawa E, Tantawy M. Etiology and outcome of non-traumatic coma in the pediatric emergency department. *Med J Cairo Univ* 2009;77:185-190.
20. Fowler A, Stodberg T, Eriksson M, Wickstrom R. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:484-490.
21. Khajeh A, Miri Aliabad G, Fayyazi A. Non-traumatic coma in children in south-east of Iran. *J Compr Ped* 2015;6:25049. <https://doi.org/10.17795/compreped-25049>
22. Rani PJ, Bandrapalli E. Aetiology and outcome of coma in children between the age group of 2 months-12 years. *J Evolution Med Dent Sci* 2017;6:2537-2540. <https://doi.org/10.14260/jemds/2017/549>
23. Fukuyama T, Yamauchi S, Amagasa S, et al. Early prognostic factors for acute encephalopathy with reduced subcortical diffusion. *Brain Dev* 2018;40:707-713. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.04.005>
24. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 1996;47:83-89. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.83>
25. Kirkham FJ, Wade AM, McElduff F, et al. Seizures in 204 comatose children: incidence and outcome. *Intensive Care Med* 2012;38:853-862. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2529-9>
26. Wagenman KL, Blake TP, Sanchez SM, et al. Electrographic status epilepticus and long-term outcome in critically ill children. *Neurology* 2014;82:396-404. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000082>
27. Jafarpour S, Stredny CM, Piantino J, Chapman KE. Baseline and outcome assessment in pediatric status epilepticus. *Seizure* 2019;68:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.019>
28. Gwer S, Idro R, Fegan G, et al. Continuous EEG monitoring in Kenyan children with non-traumatic coma. *Arch Dis Child* 2012;97:343-349. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300935>
29. Taylor MJ, Farrell EJ. Comparison of the prognostic utility of VEPs and SEPs in comatose children. *Pediatr Neurol* 1989;5:145-150. [https://doi.org/10.1016/0887-8994\(89\)90063-5](https://doi.org/10.1016/0887-8994(89)90063-5)
30. Orimadegun AE, Fawole O, Okereke JO, Akinbami FO, Sodeinde O. Increasing burden of childhood severe malaria in a Nigerian tertiary hospital: implication for control. *J Trop Pediatr* 2007;53:185-189. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmm002>
31. Ali AM, Al Abdulgader A, Kamal HM, Al Wehedy A. Traumatic and non-traumatic coma in children in the referral hospital, Al-Hasa, Saudi Arabia. *East Mediterr Health J* 2007;13:608-614.
32. Buch PM, Palmar P, Doshi SK, Chudasama RK. Outcome predictors of non traumatic coma with infective etiology in children. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences (JPBMS)* 2011;12:1-4.
33. Fouad H, Haron M, Halawa EF, Nada M. Nontraumatic coma in a tertiary pediatric emergency department in egypt: etiology and outcome. *J Child Neurol* 2011;26:136-141. <https://doi.org/10.1177/0883073810374358>
34. Chaturvedi P, Kishore M. Modified glasgow coma scale to predict mortality in febrile unconscious children. *Indian J Pediatr* 2001;68:311-314. <https://doi.org/10.1007/bf02721834>
35. Sacco RL, VanGool R, Mohr JP, Hauser WA. Nontraumatic coma. Glasgow coma score and coma etiology as predictors of 2-week outcome. *Arch Neurol* 1990;47:1181-1184. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530110035013>
36. Singhi PD, Bansal A, Ramesh S, Khandelwal N, Singhi SC. Predictive value of electroencephalography and computed tomography in childhood non-traumatic coma. *Indian J Pediatr* 2005;72:475-479. <https://doi.org/10.1007/bf02724423>

37. Holmes G, Rowe J, Hafford J, Schmidt R, Testa M, Zimmerman A. Prognostic value of the electroencephalogram in neonatal asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;53:60-72. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(82\)90106-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(82)90106-7)
38. Polat M, Simsek A, Tansug N, et al. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:288-293. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.11.004>
39. Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:31-37. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00517-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00517-4)
40. Hagmann CF, Brotschi B, Bernet V, Latal B, Berger TM, Robertson NJ. Hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy. *Swiss Med Wkly* 2011;141:13145. <https://doi.org/10.4414/smw.2011.13145>
41. Nanavati T, Seemaladinne N, Regier M, Yossuck P, Pergami P. Can we predict functional outcome in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy by the combination of neuroimaging and electroencephalography? *Pediatr Neonatol* 2015;56:307-316. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.12.005>
42. Sinclair DB, Campbell M, Byrne P, Prasertsom W, Robertson CM. EEG and long-term outcome of term infants with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:655-659. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00010-3](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00010-3)
43. Khupal J, Sankhyan N, Singhi SC, Singhi P, Khandelwal N. Clinical utility of MRI brain in children with non-traumatic coma. *Indian J Pediatr* 2017;84:838-842. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2465-3>
44. Walsh BH, Inder TE. MRI as a biomarker for mild neonatal encephalopathy. *Early Hum Dev* 2018;120:75-79. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.006>
45. Christophe C, Fonteyne C, Ziereisen F, et al. Value of MR imaging of the brain in children with hypoxic coma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:716-723.
46. Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, et al. Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001;107:461-468. <https://doi.org/10.1542/peds.107.3.461>
47. Gire C, Nicaise C, Roussel M, Soula F, Girard N, Somma Mauvais H. [Hypoxic-ischemic encephalopathy in the full-term newborn. Contribution of electroencephalography and MRI or computed tomography to its prognostic evaluation. Apropos of 26 cases]. *Neurophysiol Clin* 2000;30:97-107. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(00\)00061-7](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(00)00061-7)
48. Ramachandrannair R, Sharma R, Weiss SK, Cortez MA. Reactive EEG patterns in pediatric coma. *Pediatr Neurol* 2005;33:345-349. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.007>

Ethics committee approval: This study was approved by the Ege University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (approval number: 04-DPT-002 and date: 25.03.2005).

Contributions of authors

H.T. conceptualized and designed the article, A.A. coordinated and collected the clinical data, reviewed the literature, wrote and drafted the initial manuscript. S.Y. analyzed the EEG records, critically reviewed and revised the manuscript. B.K. made the initial analysis, collected the data, chose the figures, reviewed the literature. Ö.K. collected the data and analyzed MRI records. G.A. made the initial analysis, collected the data, analyzed the EEG records. S.G. made the initial analysis and interpretation, coordinated and supervised the data collection, H.T. and S.G. critically reviewed and revised the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Incidence of bifurcation coronary lesion as a culprit lesion in patients with acute myocardial infarction: impact of treatment strategy on short and long term outcomes

Akut miyokart enfarktüsü olan hastalarda sorumlu lezyonun bifurkasyon lezyon olma sıklığı: seçilen tedavi stratejisinin erken ve geç dönem sonuçlara etkisi

Hazar Harbalıoğlu, Caner Türkoğlu, Taner Şeker, Alaa Quisi, Ömer Genç, Gökhan Alıcı, Samir Allahverdiyev, Ahmet Oytun Baykan, Mustafa Gür

Gönderilme tarihi:20.03.2020

Kabul tarihi:20.04.2020

Abstract

Purpose: Although, there are several studies comparing single and two-stent techniques in patients with bifurcation lesions, evidence in patients presenting with myocardial infarction (MI) is still insufficient. We aimed to assess the short and long term outcomes of provisional and two-stent techniques of bifurcation lesions in patients with ACS.

Materials and methods: 2992 patients with MI who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) were enrolled in the present study. Of 2992 patients, 385 patients with MI had bifurcation lesions. The Synergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery (SYNTAX) score, pre-PCI Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow, post-PCI TIMI flow, duration of procedure, angiographic features, post-PCI side branch loss, 1- and 12-month mortality rates were noted.

Results: 169 (43.9%) patients had ST segment elevation MI, whereas 216 (56.1%) patients had non-ST segment elevation MI. 355 (92.2%) patients underwent provisional stenting and 30 (7.8%) patients underwent two-stent technique. Side branch loss was observed in 40 patients (11.2%) in the provisional group and 1 patient (3.3%) in the two-stent group ($p=0.2$). Compared to provisional group, durations of angiography and revascularization in two-stent group were significantly longer ($p<0.001$ and $p<0.001$). Both 1-month and 12-month mortality rates were similar in provisional and two-stent groups (4.2% vs. 3.3%, $p=0.8$ and 11.5% and 13.3%, $p=0.7$; respectively).

Conclusion: In patients presenting with ACS and bifurcation lesions, procedural success, side branch loss, as well as short and long term mortality were similar in both provisional and two-stent techniques.

Key words: Acute coronary syndrome, bifurcation, revascularization, side branch loss, mortality.

Harbalıoğlu H, Turkoğlu C, Seker T, Quisi A, Genc O, Alici G, Allahverdiyev S, Baykan AO, Gur M. Incidence of bifurcation coronary lesion as a culprit lesion in patients with acute myocardial infarction: impact of treatment strategy on short and long term outcomes. Pam Med J 2020;13:519-527.

Özet

Amaç: Bifurkasyon lezyonu olan hastalarda provizyonel teknik ile çift stent tekniğini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Ancak, miyokart enfarktüsü (ME) tanısı alan ve bifurkasyon lezyonu saptanan hastalarda revaskülarizasyon tekniği ile ilgili çalışmalar yeterli değildir. Çalışmamızda ME tanısı alan ve bifurkasyon lezyonu saptanan hastalarda provizyonel yöntem ve çift stent tekniğinin erken ve geç dönem sonuçları üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Hazar Harbalıoğlu, MD. Department of Cardiology, Duzce Ataturk State Hospital, Duzce, Turkey, e-mail: hazarhmail@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6694-814X) (Corresponding Author)

Caner Türkoğlu, MD. Department of Cardiology, Malatya Numune Training and Research Hospital, Malatya, Turkey, e-mail: canerturkoglu83@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1275-630X)

Taner Şeker, MD. Department of Cardiology, University of Health Sciences Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: atanerseker@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4254-907X)

Alaa Quisi, MD. Department of Cardiology, Medline Adana Hospital, Adana, Turkey, e-mail: dr.quisi@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5862-5789)

Ömer Genç, MD. Department of Cardiology, Agri State Hospital, Agri, Turkey, e-mail: dr.genc@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9097-5391)

Gökhan Alıcı, MD. Department of Cardiology, Okmeydanı Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey, e-mail: gokhan_alici@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4589-7566)

Samir Allahverdiyev, MD. Department of Cardiology, İ.A.Ü. VM Medical Park Florya, Istanbul, Turkey, e-mail: dr.samir.av@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3175-0835)

Ahmet Oytun Baykan, MD. Department of Cardiology, Ortadoğu Adana Hospital, Adana, Turkey, e-mail: oytunbaykan@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-6103-2511)

Mustafa Gür, MD. Department of Cardiology, University of Health Sciences Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey, e-mail: drmugur@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-3841-5282)

Gereç ve yöntem: Miyokart enfarktüsü tanısı alan 2992 hastadan bifurkasyon lezyonu olan 385 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların Synergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery (SYNTAX) skoru, işlem öncesi Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) skoru, işlem süresi, anjiyografik özellikleri, işlem sonrası TIMI skoru, işlem sonrası yan dal kaybı, 30 günlük ve 1 yıllık mortalite bilgileri değerlendirildi.

Bulgular: 169 (%43,9) hasta ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME), 216 (%56,1) hasta ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTYME) olarak değerlendirildi. 355 (%92,2) hastaya provizyonel teknik, 30 (%7,8) hastaya çift stent tekniği uygulandı. Provizyonel stentleme uygulanan hastaların 40'ında (%11,2) yan dal kaybı gelişti. Çift stent tekniği uygulanan hastaların 1'inde (%3,3) yan dal kaybı meydana geldi ($p=0,2$). Çift stent tekniği uygulanan hastalarda anjiyografi süresi ve işlem süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,01$, $p<0,001$). 30 günlük mortalite provizyonel grupta %4,2 iken, çift stent grubunda %3,3 olarak saptandı ($p=0,8$). 1 yıllık mortalite provizyonel grupta %11,5 iken çift stent grubunda %13,3 olarak görüldü ($p=0,7$).

Sonuç: Miyokart enfarktüsü ile başvuran ve bifurkasyon lezyonu saptanan hastalarda; revaskülarizasyon yöntemi olarak çift stent tekniği ile provizyonel yöntem karşılaştırıldığında yan dal kaybı, erken dönem ve geç dönem mortalite oranlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, bifurkasyon, revaskülarizasyon, yan dal kaybı, mortalite.

Harbalıoğlu H, Türkoğlu C, Şeker T, Quisi A, Genç O, Alıcı G, Allahverdiyev S, Baykan AO, Gür M. Akut miyokart enfarktüsü olan hastalarda sorumlu lezyonun bifurkasyon lezyonu olma sıklığı ve seçilen tedavi stratejisinin erken ve geç dönem sonuçlara etkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:519-527.

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS), result from the corruption of plaque integrity that restricts blood flow in the coronary arteries, may be presented as ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) or unstable angina pectoris (USAP) [1-3].

15-20% of coronary lesions are bifurcation lesions. It is well known that atherosclerosis is frequently seen due to increased turbulence and high wall stress in bifurcation areas [4]. Percutaneous coronary intervention (PCI) for bifurcation lesions is more complex than intervention of non-bifurcated lesions, which results in lower success rates, longer procedure duration, and higher likelihood of restenosis. Provisional stenting is a less complicated procedure due to fewer major cardiac events, less radiation exposure, shorter treatment time, and less use of contrast material [5].

In the present study, our aim to investigate the early and late results of the two-stent technique and the provisional method in bifurcation lesions in patients presenting with MI.

Methods

Study population

This study was obtained from Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, respectively. During the period from

January to December 2014, 2992 consecutive patients presenting with MI (73.5% men; mean age 59.7 ± 12.7 years) who underwent PCI for infarct related artery (IRA) were included in this retrospective study. A total of 385 patients who had bifurcation lesions (283 male, 102 female) were included. 355 patients were treated with provisional technique (single stent) and 30 patients were treated with two-stent technique. Patients who had a side branch diameter <2 mm, patients who had a history of coronary artery bypass graft operation, patients diagnosed with stable angina pectoris or USAP were excluded from the study. The study was conducted according to the recommendations set forth by the Declaration of Helsinki on Biomedical Research Involving Human Subjects. The Institutional Ethics Committee approved the study protocol and each participant provided written informed consent.

After taking detailed medical history and complete physical examination, each participant was questioned for major cardiovascular risk factors such as age, sex, diabetes mellitus (DM), smoking status and hypertension (HT). Acute myocardial infarction was defined according to the third universal definition of myocardial infarction [6]. Accordingly, MI was defined as evidence of cardiac necrosis characterized by a rise and/or fall of cardiac biomarkers, especially cardiac troponin (with at least one value above the 99th percentile upper reference limit) in a clinical setting consistent with acute myocardial ischemia. STEMI

was defined as MI with the presence of new prolonged (> 20 min) ST-segment elevation at the J point in two contiguous leads with age- and sex-dependent cut-points (leads V2–V3: ≥ 0.25 mV in men <40 years, ≥ 0.2 mV in men ≥ 40 years, and ≥ 0.15 mV in women; all other leads: ≥ 0.1 mV), true posterior MI (ST-segment elevation in leads V7–V9 ≥ 0.1 mV in men <40 years and ≥ 0.05 mV in men ≥ 40 years and women, usually combined with ST depression in V1–3) or new left bundle branch block. All MI is not meeting the criteria for STEMI were classified as non-STEMI.

Angiographic analysis

Standard selective coronary angiography was performed using the Judkins technique. Coronary lesions leading to diameter stenosis of $\geq 50\%$ in vessels of ≥ 1.5 mm were scored separately and added together to provide the cumulative SYNTAX score, which was prospectively calculated using the SYNTAX score algorithm on the baseline diagnostic angiogram [7]. Two experienced interventional cardiologists, who were blinded to the clinical characteristics and laboratory results of the patients, examined coronary angiograms, collateral grading, and SYNTAX score. The opinion of a third analyst was obtained, and the final judgment was made by consensus in cases of disagreement.

The preprocedural flow status of the IRA was graded according to the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grading system [8]. TIMI grade 0–1 flow was considered as total occlusion (TO), TIMI 2 flow as partial recanalization (PR), and TIMI 3 flow as complete recanalization (CR) of the IRA. The same flow evaluation of the IRA was carried out at the end of the procedure. Thrombus burden classification was graded (G) as G0=no thrombus, G1=possible thrombus, G2=small [greatest dimension $\leq 1/2$ vessel diameter (VD)], G3=moderate ($> 1/2$ but $< 2VD$), G4=large ($\geq 2VD$), G5=unable to assess TB due to vessel occlusion.

The characteristics of individual coronary lesions of each patient, predilatation of major and lateral lesions before and after thrombosis scoring, predilatation of the main branch and/or side diameter, stent diameter, length, stent type, main branch proximal, diameters before and

after side branch stent, complications during the intervention, TIMI flow grades before and after stenting were recorded. Side branch loss was found to be $< \text{TIMI } 3$ in side branch after main branch stenting. The side branch damage was considered to be over 70% of the lesion percentage after the procedure when the lesion grade was below 70%. Criteria for side branch intervention were: TIMI < 3 flow in the side branch after main branch stenting, 70% lesion in side branch, or dissection.

All bifurcation lesions were classified according to the Medina classification, in which the proximal main vessel, distal main vessel, and side branch components of the bifurcation are respectively allocated a score of 1 or 0 depending on the presence or absence of $> 50\%$ diameter stenosis [9]. Medina classification was based on the operator's visual inspection. True bifurcation lesions were defined as lesions significantly involved in both the main vessel and the ostium of the side branch.

In the provisional group, the main vessel was stented with provisional technique. Pre-stent predilatation was left at the discretion of the operator. In the two-stent group, both main vessel and side branch stent technique were applied. According to the discretion of the operator, the patient has treated with Culotte, mini-Crush and V stenting.

Technical success was defined as successful revascularization with achievement of $\leq 30\%$ diameter stenosis within the treated segment and restoration of TIMI grade 3 flow in at least one lesion treated during the procedure. Procedural success was defined as technical success without any major procedural complications.

Statistical analysis

All analyzes were performed using SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA) statistical software package. Continuous variables in group data were expressed as mean \pm standard deviation (mean \pm SD). Categorical variables were given by number and percentage. The "chi-square" test was used to compare the categorical variables. Comparisons of continuous variables were made with the Student-T test. Statistical significance was accepted as $p < 0.005$.

Results

Demographic and laboratory data

Of the 2992 consecutive patients presenting with MI and underwent PCI for infarct-related artery, a total of 385 patients who had bifurcation lesions were included. A comparison of clinical and laboratory characteristics between the groups are shown in Table 1.

Overall, most patients were men (73.5%), with mean age of 59.7 ± 12.7 years. More than 1/3 (40%) of the patients had a history of hyperlipidemia, 44% (168) patients diagnosed as STEMI whereas 56% (217) diagnosed as non-STEMI. 119 (70.4%) of patients with STEMI diagnosis were found to have anterior MI, 34 (20.1%) had posterior MI, and 16 (9.5%) had inferior MI (Table 1-3).

The mean procedure time was 15.2 ± 14.1 minutes in provisional stenting group, and 40.2 ± 24.9 minutes in two-stent group ($p < 0.001$). Side branch loss was observed in 40 (11.3%) patients in provisional stenting group, and 1 (3.3%) patient in two-stent group ($p = 0.2$). One-month mortality was 4.2% in the provisional stenting group, whereas 3.3% in two stent group ($p = 0.8$). The mortality at the end of the first year was similar between the groups (11.5% in provisional stenting vs. 13.3% in two-stent technique; $p = 0.7$). Procedure time, side branch loss and mortality data are shown in Table 2.

Culprit lesion features

The mean SYNTAX score was 14.7 ± 6.7 . The culprit lesion was LAD artery in 245 patients, whereas Cx artery in 98 patients, RCA in 36 patients and LMCA in 6 patients. The angiographic characteristics of the study population are demonstrated in Table 3.

Procedural features

In 275 patients, both main vessel and side branches were wired. On the other hand, in 110 patients only main vessels were wired. 173 (44.9%) patients underwent main vessel predilatation. 61 (15.8%) patients underwent side branch predilatation. 355 (92.2 %) patients were treated with provisional technique and 30 (7.8%) patients were treated with two-stent technique. 163 (45.9%) patients in the provisional stent group had the diagnosis of STEMI. The classical provisional method was applied to 340

(88.3%) of the patients in the provisional group, meanwhile 15 patients (3.9%) were treated with inverted provisional technique. In the two-stent group, 24 patients were treated with mini-Crush technique, 3 patients with Culotte technique, and 3 patients with V-stenting.

In the two-stent group, final kissing was done in all of the patients who were treated with Culotte technique. Final kissing was not performed in 2 of the patients who were treated with mini-Crush technique.

Among 355 provisional stenting patients, 315 (88.7%) had TIMI 3 flow grade after revascularization. TIMI flow grade of main vessels and side branches after revascularization is shown in Table 4.

Discussion

In this single-center study, we demonstrated that procedural success, side branch loss, as well as short and long term mortality were similar with both provisional and two-stent techniques in patients presenting with ACS and bifurcation lesions.

Although many studies have compared the provisional and two-stent techniques for treating bifurcation lesions, few have focused on bifurcation stenting techniques in patients with and without ACS. In a previous study, the impact of bifurcation PCI in patients with non-STEMI and those with stable angina pectoris was investigated [10]. The authors claimed that PCI for bifurcation lesions in patients with non-STEMI is associated with worse clinical outcomes than in patients with stable angina pectoris. In a recent study, Kim et al. demonstrated that planned one-stenting reduced target vessel failure in patients with acute coronary syndromes when compared to patients with stable angina for the treatment of coronary bifurcation lesions [11].

The BBC ONE (The British Bifurcation Coronary Study: Old, New, and Evolving Strategies) study randomized 500 subjects to bifurcation stenting using either a simple (provisional T) or complex (Crush or Culotte) approach [12]. Consistent with our study, there were no significant differences in death events in the 9-month follow-up of patients. 169 patients were treated with Crush and 75 patients were treated with Culotte technique.

Table 1. Comparison of clinical and laboratory characteristics between the groups

Variables	All population (n:385)	Provisional technique (n:355)	Two- stent technique (n:30)	p value
Age	59.69±12.66	59.41±12.40	63.06±15.17	0.129
Gender (male) n (%)	283	266	17	0.030
Hypertension	196	180	16	0.782
Diabetes mellitus	81	74	7	0.748
Smoking	106	97	9	0.753
Coronary artery disease	39	35	4	0.527
Hyperlipidemia	379	351	28	0.085
Laboratory findings				
Hemoglobin (g/dl)	14.1±9.9	14.09±7.85	13.35±2.19	0.613
Hemotocrit (%)	38.9±5.6	39.72±5.29	39.26±5.84	0.656
Platelet (10³/uL)	228.6±73.1	232.05±65.46	241.41±87.69	0.473
Urea (mg/dl)	36.5±19.0	35.71±24.12	31.65±10.73	0.370
Uric acid (mg/dl)	5.7±1.6	5.68±1.57	5.25±1.21	0.149
Creatinine (mg/dl)	1.0±0.8	0.98±0.73	0.85±0.20	0.316
Total cholestrol (ng/dl)	188.3±47.0	188.69±47.98	183.06±32.99	0.536
LDL (ng/dl)	128.0±43.6	128.33±44.73	123.89±25.68	0.598
HDL (ng/dl)	38.3±10.5	38.17±10.57	39.23±9.81	0.604
Triglycerides (ng/dl)	163.6±117.7	163.94±119.71	159.87±91.39	0.858
CK-MB (ng/dl)	75.4±95.1	77.57±97.02	48.72±62.79	0.116
Troponin T (ng/dl)	1608±2714.0	1655.21±2764.06	1047.70±1964.13	0.247

LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein

Table 2. Procedure time, side branch loss and mortality data

	Provisional technique (n)	Two-stent technique (n)	p value
Procedure time, min	15.2±14.1	40.2±24.9	<0.001
Angiography time, min	28.3±17.7	51.3±24.6	<0.001
Side branch loss, n (%)	40 (11.3)	1 (3.3)	0.230
Mortality (one month), n (%)	15 (4.2)	1 (3.3)	0.808
Mortality (one year), n (%)	41 (11.5)	4 (13.3)	0.767

Table 3. Angiographic characteristics of the study population

		Total population n (%)	Provisional technique n (%)	Two- stent technique n (%)	p value
Presentation					
	STEMI	168 (%)	163	5	
	Non-STEMI	217 (%)	192	25	
SYNTAX score		14.76	14.58	16.76	0.091
Culprit lesion					
	LAD	245 (%)	223	22	
	CX	98 (%)	92	6	
	RCA	36 (%)	36	0	
	LMCA	6 (%)	4	2	
Medina classification					
	0.1.0	103 (26.7%)	103	0	
	1.1.1	97 (25.1%)	75	22	
	1.1.0	94 (24.4%)	94	0	
	1.0.0	35 (9.0%)	35	0	
	0.0.1	26 (6.7%)	25	1	
	0.1.1	22 (5.7%)	17	5	
	1.0.1	8 (2.0%)	6	2	
Thrombus classification grade		2.04	3.70	2.76	0.015
Tirofiban usage		109 (28.3)	107 (30.1)	2 (6.7)	0.005
Percent of proximal main vessel lesion (%)		55.96±44.70	54.92±45.27	68.33±35.54	0.115
Percent of distal main vessel lesion (%)		77.49±33.92	77.37±34.75	78.75±23.54	0.838
Percent of side branch lesion (%)		39.04±40.48	34.26±38.91	90.57±8.91	>0.001

Table 4. TIMI flow after revascularization

	TIMI-0 (%)	TIMI-1 (%)	TIMI-2 (%)	TIMI-3 (%)
Proximal main vessel	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.3%)	384 (99.7%)
Distal main vessel	2 (0.5%)	2 (0.5%)	6 (1.6%)	375 (97.4%)
Side branch	20 (5.2%)	7 (1.8%)	14 (3.6%)	344 (89.4%)

Final kissing was applied to 122 (72%) of the patients who underwent Crush and 67 (89%) of the patients who underwent Culotte technique. We performed final kissing balloon inflation for all patients in the two-stent group except 2 patients who were treated with mini-Crush.

In the DKCRUSH-II study (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) a total of 370 patients with coronary bifurcation lesions were randomly assigned to either double

kissing Crush or provisional stenting group and followed for 5 years [13]. It was observed that double kissing Crush stenting technique for coronary bifurcation lesions is associated with a lower rate of target lesion revascularization, but there was no significant difference in 6-month mortality. Likewise, in our study we observed that the mortality rates are similar in 1 and 12 months between provisional stenting and two-stent technique. Moreover, in our study we performed mini-Crush, Culotte and V stenting

techniques, whereas only double kissing crush technique was used in DKCRUSH-II study.

In the NORDIC (Nordic Bifurcation Study) study, patients with a coronary bifurcation lesion were randomly assigned to a simple stenting strategy of the main vessel and optional stenting of the side branch or a complex stenting strategy [14]. At 5-year follow-up in the Nordic Bifurcation Study, the clinical outcomes after simple optional side branch stenting remained at least equal to the more complex strategy of planned stenting of both the main vessel and the side branch. The main difference in our study from the NORDIC study is that, we included STEMI patients and patients with LMCA lesions in our study. However similar outcomes were observed with basic stenting in both studies.

The CACTUS (Coronary Bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-Eluting Stents) study is a multicenter randomized-prospective study comparing stenting of only the main branch, with provisional side-branch T-stenting with crush stenting in patients with true bifurcation lesions [15]. Contrary to our study, patients with LMCA lesions and STEMI were excluded. There was no significant difference between angiographic restenosis rates in both groups. This study failed to demonstrate that the Crush stenting technique was superior to reducing the restenosis rate compared to the provisional stenting technique.

All the abovementioned studies have some limitations. There is no data on the actual bifurcation rate in the NORDIC study. This is regarded as a limitation of this study. The limitations of the CACTUS study, however, are that patients have focal lesions in the side branch and that patients have only 6-months follow-up results. However, the NORDIC study had both 6-month and 5-year results.

European Bifurcation Club suggests provisional stenting as the first choice and suggests an elective double stent strategy in the presence of a large ostial lesion with side branch and a lateral branch lesion > 3 mm long [16]. The European Society of Cardiology (ESC), published in 2014, recommends provisional stenting as class IIa in myocardial revascularization guide bifurcation lesions.

DKCRUSH-V Randomized Trial; The authors randomized 482 patients from 26 centers in 5 countries with true distal left main bifurcation lesions to provisional stenting (n=242) or DK crush stenting (n=240). That patients have 13-months follow-up results. There was no significant difference in cardiac death between the groups [17]. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization suggest that stent implantation in the main vessel only, followed by provisional balloon angioplasty with or without stenting of the side branch, is recommended for PCI of bifurcation lesions [18].

The most important complication in the provisional stent is side branch loss and the incidence of side branch loss is 12-41% [19, 20]. In our study, we observed that side branch loss is 11.3% in the provisional stenting group. When we compared two groups in our study, the side branch loss was higher in the provisional group but no statistically significant difference was found.

We used a retrospective single registry; therefore, our results were affected by limitations inherent to this type of study.

Our study has several limitations. First, we used a retrospective single-center experience; therefore, our results were affected by limitations inherent to this type of study. Second, systemic angiographic follow-up was not performed, and coronary angiography was analyzed qualitatively, not quantitatively. Detailed quantitative analysis of the angiographic data would help interpret our findings. Also, selection of the provisional or two-stent strategy was also at the discretion of the operators; therefore, patients who had complex bifurcation lesion morphology more frequently received two stents. Third, we did not use additional tests such as IVUS and FFR in detecting coronary lesions, which may restrict to evaluate detailed lesion characteristics.

In summary, we demonstrated that procedural success, side branch loss, as well as short and long term mortality were similar with both provisional and two-stent techniques in patients presenting with ACS and bifurcation lesions.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.657>
- Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
- Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250. <https://doi.org/10.1056/NEJM199201233260406>
- Takebayashi H, Haruta S, Kohno H, et al. Immediate and 3-month follow-up outcome after cutting balloon angioplasty for bifurcation lesions. *J Interv Cardiol* 2004;17:1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2004.00246.x>
- Yamashita T, Nishida T, Adamian MG, et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent--immediate and follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1145-1151. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00534-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00534-9)
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1581-1598. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.001>
- Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;2:19-227.
- TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:932-936. <https://doi.org/10.1056/NEJM198504043121437>
- Thomas M, Hildick-Smith D, Louvard Y, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation disease: a consensus view from the first meeting of the European Bifurcation Club. *EuroIntervention* 2006;2:149-153.
- Sang Song P, Ryeol Ryu D, Choi SH, et al. Impact of acute coronary syndrome classification and procedural technique on clinical outcomes in patients with coronary bifurcation lesions treated with drug-eluting stents. *Clin Cardiol* 2012;35:610-618. <https://doi.org/10.1002/clc.22020>
- Kim MC, Ahn Y, Sun Sim D, et al. Comparison of the planned one- and elective two-stent techniques in patients with coronary bifurcation lesions with or without acute coronary syndrome from the COBIS II Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018;92:1050-1060. <https://doi.org/10.1002/ccd.27551>
- Hildick Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: the British Bifurcation Coronary Study: old, new, and evolving strategies. *Circulation* 2010;121:1235-1243. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888297>
- Chen SL, Santoso T, Zhang JJ, et al. A randomized clinical study comparing double kissing crush with provisional stenting for treatment of coronary bifurcation lesions: results from the DKCRUSH-II (Double Kissing Crush versus Provisional Stenting Technique for Treatment of Coronary Bifurcation Lesions) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:914-920. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.023>
- Maeng M, Holm NR, Erglis A, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:30-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.015>
- Colombo A, Bramucci E, Sacca S, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: The CACTUS (Coronary bifurcations: Application of the Crushing Technique Using Sirolimus-eluting stents) study. *Circulation* 2009;119:71-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808402>
- Lassen JF, Holm NR, Banning AP, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. *Euro Intervention* 2014;10:545-560. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I5A97>
- Chen SL, Zhang JJ, Han Y, et al. Double kissing crush versus provisional stenting for left main distal bifurcation lesions: DKCRUSH-V randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2605-2617. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1066>
- Neumann FJ, Sousa Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- Cervinka P, Foley DP, Sabate M, et al. Coronary bifurcation stenting using dedicated bifurcation stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;49:105-111. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-726x\(200001\)49:1<105::aid-ccd25>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-726x(200001)49:1<105::aid-ccd25>3.0.co;2-2)
- Timurkaynak T, Ciftci H, Ozdemir M, et al. Side branch occlusion after coronary stenting with or without balloon predilation: direct versus conventional stenting. *J Invasive Cardiol* 2002;14:497-501.

Ethics committee approval: The study was initiated after receiving approval from the Clinical Researches Ethical Committee (CREC) of the Adana Numune Training and Research Hospital (protocol number / date; 202 / 02.10.2015)

Contributions of authors

H.H., M.G.: hypothesis

H.H., C.T., A.Q., G.A.: data collecting

T.Ş., A.O.B., O.G.: statistics

G.A., S.A.: text evaluation

H.H., A.O.B.: discussion

Is screening for Cushing's syndrome before bariatric surgery necessary?

Bariatrik cerrahi öncesi Cushing sendromu için tarama testi gerekli midir?

Mehmet Sercan Ertürk, Mehmet Çelik, Mehmet Nuri Koşar

Gönderilme tarihi:25.02.2020

Kabul tarihi:13.05.2020

Abstract

Purpose: Recent studies have shown a higher prevalence of Cushing's syndrome in obese patients with type 2 diabetes, but its prevalence in overweight and obese populations is not clear. The aim of this study was to evaluate the need for screening tests for Cushing's syndrome in morbidly obese individuals before bariatric surgery.

Materials and methods: Between January 2015 and December 2019, 300 patients with Body Mass Index (BMI) ≥ 35 kg/m² that admitted to our endocrine outpatient clinic for evaluation before bariatric surgery were included in this study. Overnight low dose 1 mg dexamethasone suppression test was applied to all patients. Next day 8 am serum cortisol concentration less than 1.8 µg/dL was defined as normal suppression.

Results: Three hundred patients undergoing bariatric surgery were screened for Cushing's syndrome. The mean±standard deviation age of the patients was 39.4±11.7 years and 236 (77.3%) were women. The mean BMI of the patients was 45.9±5.5 kg/m² before bariatric surgery. Forty-seven (15.7%) patients in type 2 diabetes mellitus, 28 (9.3%) patients with hypertension and 3 (1%) patients who had achieved euthyroidism after levothyroxine treatment. The mean one year BMI after bariatric surgery was 28±4.6 kg/m². Serum cortisol concentration was <1.8 µg/dL after 1 mg overnight dexamethasone suppression test in all patients.

Conclusion: The results of the evaluated data revealed that the routine screening of morbidly obese individuals for Cushing's syndrome before bariatric surgery is not necessary.

Key words: Obesity, bariatric surgery, Cushing's syndrome, dexamethasone suppression test.

Erturk MS, Celik M, Kosar MN. Is screening for Cushing's syndrome before bariatric surgery necessary? Pam Med J 2020;13:529-533.

Özet

Amaç: Son çalışmalar diyabeti bulunan obez hastalarda Cushing sendromu prevalansının daha yüksek olduğunu göstermiştir, ancak aşırı kilolu ve obez popülasyonlardaki prevalansı net değildir. Bu çalışmanın amacı, bariatrik cerrahi öncesi morbid obez bireylerde Cushing sendromu için tarama testlerine duyulan ihtiyacı değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında bariatrik cerrahi öncesi değerlendirme için endokrin polikliniğimize başvuran Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 35 kg/m² olan 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara gece 23:00'de düşük doz 1 mg deksametazon supresyon testi uygulandı. Ertesi gün sabah serum kortizol konsantrasyonu 1,8 µg/dL'den az olması normal supresyon olarak tanımlandı.

Bulgular: Bariatrik cerrahi geçiren 300 hasta Cushing sendromu açısından tarandı. Hastaların yaşı 39,4±11,7 yıl ve %77,3'ü kadındı. Bariatrik cerrahi öncesi hastaların ortalama VKİ'si 45,9±5,5 kg/m² idi. Tip 2 diyabetli 47 (%15,7) hasta, hipertansif olan 28 (%9,3) hasta ve hipotiroidi tedavisi sonrası ötiroidi ile takip edilen 3 (%1) hasta olduğu saptandı. Bariatrik cerrahi sonrası ortalama 1 yıllık VKİ 28±4,6 kg/m² idi. Tüm hastalarda 1 gecelik 1 mg deksametazon supresyon testinden sonra serum kortizol konsantrasyonu <1,8 µg/dL idi.

Sonuç: Çalışmamızda değerlendirilen verilerin sonuçları, morbid obez bireylerin bariatrik cerrahi öncesi Cushing sendromu için rutin olarak taranmasının gerekli olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Obezite, bariatrik cerrahi, Cushing sendromu, deksametazon supresyon testi.

Ertürk MS, Çelik M, Koşar MN. Bariatrik cerrahi öncesi Cushing sendromu için tarama testi gerekli midir? Pam Tıp Derg 2020;13:529-533.

Mehmet Sercan Ertürk, Dr. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey, e-mail: msercanerturk@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0411-553X) (Responsible Author)

Mehmet Çelik, Dr. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey, e-mail: drmehmetcelik@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-7364-370X)

Mehmet Nuri Koşar, Op. Dr. Department of General Surgery, University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey, e-mail: itfm97@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8824-6632)

Introduction

Obesity, a multifactorial disease with increasing frequency in the world, is defined as the body fat ratio above normal limits. Since it is impractical to evaluate excess fat mass, body mass index (BMI) can be used for evaluation [1, 2]. Medical and behavioral approaches in the treatment of obesity may be ineffective for many obese individuals. Therefore, bariatric surgical procedures are becoming more and more widespread worldwide due to their efficacy in weight reduction, as well as in the treatment of obese patients with comorbidities such as type 2 diabetes mellitus, hypertension and sleep apnea syndrome [3]. Currently, screening tests (1 mg overnight dexamethasone suppression test, 24-hour urinary excretion cortisol or late-night serum cortisol) are recommended if there are signs suggesting Cushing's syndrome (CS) before bariatric surgery [4]. The aim of this study was to evaluate CS screening results in patients before bariatric surgery.

Materials and methods

This study was conducted on 300 patients with BMI greater than 35 kg/m² admitted to our endocrinology outpatient clinic for evaluation before bariatric surgery between January 2015 and December 2019. Exclusion criteria for this study were as follows;

- (1) patients with creatinine clearance lower than 30 mL/min,
- (2) serious medical conditions that may alter pituitary-adrenal function, exogenous glucocorticoid intake, alcohol dependence, antiepileptic drug use, estrogen use, depression and other psychiatric conditions.

Dorsocervical fat pad, central obesity, abdominal striae, ecchymotic skin lesions, acne and hirsutism, nontraumatic facial plethora and proximal muscle weakness were evaluated in all patients. Weight, height, BMI, systolic and diastolic blood pressure were measured. BMI was calculated by dividing the body weight in kilograms by the square of the height in meters. BMI values of 18.5-24.9 kg/m² were considered to be healthy or normal. BMI values, 25-29.9 kg/m² were defined as overweight, ≥ 30 kg/m² as obese and ≥ 40 kg/m² as morbid obese [1, 2]. The overnight 1 mg dexamethasone test was performed all patients. The next day morning fasting serum cortisol concentration less than 1.8 μ g/dL at 8 am was defined as normal suppression. Cortisol was measured by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA). Ethical Committee Board approval was obtained from University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital.

Statistical analysis

SPSS version 22.0 software (Armonk, NY: IBM Corp) was used for statistical analysis. Results are expressed as mean \pm standard deviation.

Results

Clinical and demographic data of the patients undergoing bariatric surgery were given in Table 1. All patients were morbidly obese (BMI ≥ 40 kg/m²). Serum cortisol concentration was less than 1.8 μ g/dL after overnight 1 mg dexamethasone suppression test in all patients. Type 2 diabetes mellitus was present in 47 (15.7%) patients, hypertension in 28 (9.3%) patients, and hypothyroidism in 3 (1%) patients who were treated with levothyroxine sodium.

Table 1. Clinical and demographic data of patients undergoing bariatric surgery

		Patients (n=300)
Age (years)		39.4±11.7
Gender	Female (%)	232 (77.3%)
	Male (%)	68 (22.7%)
Pre-bariatric surgery BMI (kg/m ²)		45.9±5.5
1st year after bariatric surgery BMI (kg/m ²)		28±4.6
Systolic blood pressure (mmHg)		135.1±7.1
Diastolic blood pressure (mmHg)		87.5±5.3
Diabetes Mellitus		47 (15.7%)
Hypertension		28 (9.3%)
Hypothyroidism		3 (1%)

Values are expressed as means±SD. BMI: body mass index

Discussion

Obesity is one of the most important public health problems in modern life. In developed and developing countries, it is known that nearly one-third of the adults are overweight and one-third are obese [5]. Based on the data of TURDEP-II study, two out of every three adults in Turkey were overweight or obese [6]. Obesity is an important risk factor that increases the incidence of dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes mellitus, gallbladder diseases, stroke, osteoarthritis, sleep apnea syndrome and some cancers [7-9]. In addition, it increases the risk of morbidity and mortality due to cardiovascular diseases [10]. On the other hand, it is noteworthy that obesity can cause psychosocial and economically important social problems [11]. Indeed, prevention and treatment of obesity are not only a public health problem but also a socioeconomic problem [12]. In this perspective, evaluation of obesity is a multidisciplinary approach to detect and treat obesity-related diseases. The most effective treatment for obesity is bariatric surgery. Bariatric surgery is a cost-effective treatment in morbidly obese people having especially comorbid diseases, including type 2 diabetes mellitus, sleep apnea syndrome, osteoarthritis, hypertension, cancer, hospitalizations, and labor losses [13].

Among various causes of obesity, Cushing's syndrome is one of the rare one. Weight gain and obesity are among the common symptoms and signs of CS. Also, morbid obesity is included in the differential diagnoses of CS. CS screening with one single test, especially

overnight 1 mg dexamethasone test is common in clinical practice. [14, 15]. However, there is a lack of evidence for supporting the widespread screening of obese patients for CS [15]. Baid et al. [16] performed two or three different tests for CS screening in overweight or obese patients. Although they detected at least five clinical features of CS in most patients, they observed no CS and some of their laboratory results were false positive. In addition, Varadhan et al. [17] evaluated the results of bariatric surgery performed in a multidisciplinary bariatric surgery clinic retrospectively and detected no CS in any of the patients and; therefore, they gave up routine CS screening in their clinics. In another study, Sahin et al. [18] reported two cases of CS caused by adrenal glands after CS screening of 354 obese patients. The evaluation of their data revealed that the widespread screening of obese patients for CS suggested only Cushingoid appearance and CS screening in obese patients with hypertension, glucose intolerance or dyslipidemia. On the other hand, Tiryakioglu et al. [19] evaluated 150 simply obese patients for CS and determined a significant proportion of patients (9.33%) with CS. Also, they argued that obese patients should be routinely screened for CS. On the contrary; in our study, cortisol suppression was observed after overnight 1 mg dexamethasone test in all patients, and no secondary test was required. The limitations of our study were retrospective design, and the evaluation of the cases for CS with a single test (overnight 1 mg dexamethasone test). The strengths of the study are the sufficient number of cases and the 1-year follow-up of the cases.

As a result, our study reveals that morbid obesity alone is not an adequate sign for CS screening before bariatric surgery. It can be concluded that routine screening for CS before bariatric surgery in patients with morbid obesity is unnecessary.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults--the evidence report. National institutes of health. *Obes Res* 1998;6:51-209.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
3. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 2015;313:62-70. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16968>
4. Obezite, Lipid metabolizması, hipertansiyon çalışma grubu. Bariyatrik cerrahi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019;11-13.
5. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614362>
6. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-180. <https://doi.org/10.1007/s10654-013-9771-5>
7. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161:1581-1586. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.13.1581>
8. Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, Clapper DA, Chakravorty S, Arslanian SA. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatr* 2012;160:732-735. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.029>
9. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital signs: trends in incidence of cancers associated with overweight and obesity-united states, 2005-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1052-1058. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6639e1>
10. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097. <https://doi.org/10.1056/NEJM199910073411501>
11. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2007;356:2176-2183. <https://doi.org/10.1056/NEJMct067019>
12. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-190. <https://doi.org/10.3310/hta13410>
13. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD003641. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003641.pub4>
14. Obezite, lipid metabolizması, hipertansiyon çalışma grubu. Bariyatrik cerrahi kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2019;11-13.
15. Mechanick JL, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:3-72. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.28>
16. Baid SK, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3857-3864. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2766>
17. Varadhan L, Laing R, Cheruvu CV, Varughese GI, Clayton RN. Should every patient being assessed for bariatric surgery be screened for Cushing syndrome? *Endocr Pract* 2011;17:309.
18. Sahin SB, Sezgin H, Ayaz T, Uslu Gur E, Ilkkilic K. Routine screening for Cushing's syndrome is not required in patients presenting with obesity. *ISRN Endocrinol* 2013;2013:321063. <https://doi.org/10.1155/2013/321063>
19. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, et al. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:9-13. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000100003>

Ethics committee approval: Ethical Committee Board approval was obtained from University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital (date and protocol number: 23.01.2020, 2/6).

Contributions of authors

M.S.E., M.C. and M.N.K. conceived the study design. M.S.E., M.C. and M.N.K. were involved in data collection. M.S.E., M.C. performed the statistical analysis. M.S.E., M.C. and M.N.K. interpreted data and prepare the manuscript

draft. M.S.E., M.C. and M.N.K. critically reviewed the final version of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

Clinical and laboratory factors affecting chronicity in children diagnosed with immune thrombocytopenia

İmmun trombositopenili çocuklarda kronikleşmeyi etkileyen klinik ve laboratuvar faktörler

Yılmaz Ay, Hakan Sarbay

Gönderilme tarihi:28.02.2020

Kabul tarihi:28.04.2020

Abstract

Purpose: Immune thrombocytopenia (ITP) is one of the most common hematologic disorders in childhood. Approximately 20-25% of patients with newly diagnosed ITP become chronic. We aimed to investigate the risk factors that may affect chronicity of ITP.

Materials and methods: A total of 75 pediatric patients with ITP who were admitted to the Pediatric Hematology Department of Pamukkale University Faculty of Medicine Hospital between January 2013 and July 2018 were included in the study. 17 of the 75 cases were excluded, because 13 of those had lack of data in the system and 4 of those were persistent ITP. The patients' characteristics such as clinical features, laboratory results, treatment requirements and type of treatment were retrospectively evaluated using the hospital's information system.

Results: 46 (79.3%) of the 58 patients with ITP were acute and 12 (20.7%) of those were chronic. The mean age of the patients with acute ITP was 4±3.84 years, while the mean age of the patient with chronic ITP was 9.6±4.6 years. Statistical analysis revealed that children with a diagnosis age greater than 10 years had a significantly higher rate of chronicity. The dominant season in acute cases was spring with 34.8%, while in chronic cases it was summer with 50%. Acute cases were significantly higher in the spring season. 26 of 46 patients with acute ITP (56.5%) and 3 of 12 patients with chronic ITP (25%) were treated with IVIG firstly.

Conclusion: We determined that in newly diagnosed patients with ITP who are older 10 years of age and no history of infection may have high risk of chronicity, while the patients diagnosed in the spring and administered IVIG may have less chronicity.

Key words: Immune thrombocytopenia, pediatric, chronic.

Ay Y, Sarbay H. Clinical and laboratory factors affecting chronicity in children diagnosed with immune thrombocytopenia. Pam Med J 2020;13:535-540.

Özet

Amaç: İmmun trombositopeni (İTP) çocukluk çağında en sık görülen hematolojik hastalıklardan biridir. Yeni tanı almış İTP hastalarının yaklaşık %20-25'i kronikleşmektedir. Bu çalışmada, İTP'li çocuk hastalarda kronikleşmeye etki eden risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 2013-Temmuz 2018 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve İTP tanısı alan toplam 75 çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. 13 hasta veri eksikliği nedeniyle ve 4 hasta persistan İTP olması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Hastaların klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları, tedavi gereksinimleri ve uygulanan tedaviler hastanenin bilgi sisteminden geriye dönük olarak elde edildi.

Bulgular: İTP tanılı 58 hastanın 46'sı (%79,3) akut ve 12'si (%20,7) kronikti. Akut İTP'li hastaların yaş ortalaması 4±3,84 yıl iken, kronik İTP'li hastaların yaş ortalaması 9,6±4,6 yıl saptandı. 10 yaştan büyük hastaların kronikleşme oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Akut olguların %34,8'si ilkbaharda tanı almışken, kroniklerin %50'si yaz mevsiminde tanı almıştı. Akut olgular anlamlı olarak daha yüksek oranda ilkbaharda başvurmuştu. Akut İTP'li 46 hastanın 26'sına (%56,5) ve kronik İTP'li 12 hastanın 3'üne (%25) ilk tedavi olarak intravenöz immunglobulin (IVIG) uygulanmıştı.

Sonuç: 10 yaşından büyük ve enfeksiyon öyküsü olmayan yeni tanı İTP hastalarının kronik seyir gösterme olasılığı daha yüksek iken, ilkbaharda tanı alan ve ilk tedavide IVIG uygulanan hastalarda kronikleşme riskinin daha düşük olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: İmmun trombositopeni, çocuk, kronik.

Ay Y, Sarbay H. İmmun trombositopenili çocuklarda kronikleşmeyi etkileyen klinik ve laboratuvar faktörler. Pam Tıp Derg 2020;13:535-540.

Yılmaz Ay, Assoc. Prof. Pamukkale University Faculty of Medicine, Pediatric Hematology and Oncology, Denizli, Turkey, e-mail: dryilmazay@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-5525-5647) (Corresponding Author)

Hakan Sarbay, Ass. Prof. Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Pediatric Hematology and Oncology, Istanbul, Turkey, e-mail: drhakansarbay@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6332-2213)

Introduction

Immune thrombocytopenia (ITP), which was previously known as idiopathic thrombocytopenic purpura, is one of the most common hematologic disorders in childhood. Incidence of ITP is 4-8 per 100.000 children each year. 50-80% of newly diagnosed ITP patients have a history of infection or vaccination in the last month [1]. ITP is characterized by autoimmune mechanisms which cause increased platelet destruction and disruption of platelet production. [2]. Secondary causes such as pregnancy, medication or other autoimmune disease should be excluded for the diagnosis of ITP. In 2009, an international consensus report on the definition and phases of ITP was prepared. According to this report, the lower limit for thrombocytopenia in patients with ITP was accepted as $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$. The newly diagnosed ITP phase (acute) refers to the first 3 months from diagnosis. The definition of persistent ITP includes cases that are not present in spontaneous remission at 3-12 months from the diagnosis and cannot stay in remission when treatment is discontinued. Chronic ITP has been used for cases lasting 12 months or more [3]. Approximately 20-25% of patients with newly diagnosed ITP develop chronic ITP [4].

It is unclear how long the patients will be in remission at the time of diagnosis and whether they will be chronic or not. Therefore, there are several studies in newly diagnosed ITP patients to give insight to the physician about the course of the disease. [4, 5]. In our study, we aimed to investigate the risk factors that may affect chronicity of ITP.

Materials and methods

A total of 75 pediatric patients with ITP who were admitted to the Pediatric Hematology Department of Pamukkale University Faculty of Medicine Hospital between January 2013 and July 2018 were included in the study. The patients' characteristics such as clinical features, laboratory results, treatment requirements and type of treatment were retrospectively evaluated using the hospital's information system. 17 of the 75 cases were excluded, because 13 of those had lack of data in the system and 4 of those were persistent

ITP. This retrospective study was approved by the Pamukkale University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee.

Clinical and laboratory features of the patients were evaluated. These are gender (F / M), mean age, year of diagnosis, age of first diagnosis as 10 or less, no history of infection in the last month, presence of vaccination history in the last month, insidious onset (randomly less than $100.000 / \text{mm}^3$ platelet counts), platelet count, initial platelet counts above $20.000 / \text{mm}^3$, positive anti-nuclear antibody (ANA titre $\geq 1/100$ significant positive), presence of mucosal hemorrhage at the time of diagnosis, helicobacter pylori antigen positivity, treatments.

Statistical analysis

The normality of distribution of continuous variables was tested by Mann Whitney U test. Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables as number and percentage. Chi-square test applied to investigate relationship between two categorical variables. Statistical analysis was performed with SPSS Windows version 24.0 and a p value < 0.05 was accepted as statistically significant.

Results

As initial therapy of 58 patients; 12 patients were received corticosteroid, 29 patients were administered intravenous immunoglobulin (IVIG), 2 patients were given combination therapy of corticosteroid and IVIG and also 14 patients were followed up without treatment. 46 (79.3%) of the 58 patients with ITP were acute and 12 (20.7%) of those were chronic. The mean age of the patients with acute ITP was 4 ± 3.84 years, while the mean age of the patient with chronic ITP was 9.6 ± 4.6 years. When the patients were evaluated according to their gender; 41% of 12 chronic cases were female and it was not statistically significant ($p=0.358$). While 7 (58.3%) of the 12 chronic cases were older than 10 years of diagnosis age, 9 (19.5%) of the 46 acute cases were greater than 10 years of diagnosis age. In other words, 43.7% of 16 patients with a diagnosis age greater than 10 years have a chronic course. The rate of patients older than 10 years was higher in chronic ITP group than that of acute ITP group ($p=0.028$).

A total of 32 patients with no history of infection in the last 1 month; 10 cases were chronic (31.2%) and 22 patients were acute (68.8%). 83.3% of chronic patients (10/12) and 47.8% of acute patients (22/46) had no history of infection. Although the findings were not statistically significant, they were found close to the significant value limit ($p=0.097$). There was no vaccination history in patients with chronic ITP before diagnosis. The results were not significant due to lack of data. 6 patients with ITP were insidious onset. One of them (16%) was chronic and 5 (84%) were acute. The data obtained were not statistically significant.

When the patients were evaluated according to the season they were diagnosed; 16 (34.8%) of 46 patients with acute ITP were diagnosed in the spring, 12 (26.1%) were in summer, 7 (15.2%) in autumn, and 11 (23.9%) in the winter. In 12 patients with chronic ITP, 2 (16.7%) were diagnosed in spring, 6 (50%) in summer and 4 (33.3%) in autumn. The dominant season in acute cases was spring with 34.8%, while in chronic cases it was summer with 50%. Acute cases were significantly higher in the spring season ($p=0.026$).

When the platelet count at the time of diagnosis is evaluated; there were 11 patients with a platelet count $>20,000 /\text{mm}^3$. 3 (27%) of those were chronic and 8 (73%) of those were acute. In other words, 25% of chronic cases and 17.7% of acute cases have a platelet count above $20,000 /\text{mm}^3$ at the time of diagnosis. These results were not statistically significant ($p=0.681$). 6 of the 17 patients who underwent ANA testing were positive (1/100 titer and above) and 7 were negative. Two of the ANA positive

patients were acute and 4 were chronic, while 4 of the ANA negative patients were acute. This result was not statistically significant ($p=0.592$).

26 of the 29 patients who treated firstly with IVIG were acute and 3 were chronic. In other words, 26 of 46 patients with acute ITP (56.5%) and 3 of 12 patients with chronic ITP (25%) were treated with IVIG firstly. It was found that patients who received IVIG in the first treatment had significantly less chronic status ($p=0.038$). 9 of 13 patients who were treated with steroids initially were acute (69.2%) and 4 (31.8%) were chronic. It was not statistically significant ($p=0.437$). Two patients who received combination therapy (steroids and IVIG) in the first treatment were also chronic. Of the 14 patients without treatment, 23.9% (11/46) were acute and 25% (3/12) were chronic. These results were not statistically significant.

There were 21 patients with mucosal bleeding at the time of diagnosis. 16 of those (76.2%) were an acute and 5 of those (23.8%) were chronic. In other words, 34.8% of the patients with acute ITP and 41.7% of the patients with chronic ITP had mucosal bleeding at the time of diagnosis. These results were not statistically significant ($p=0.741$). There was not life threatening bleeding in this study group.

Only 1 out of 7 patients who were analyzed *Helicobacter Pylori* antigen in stool was positive. Due to the small number of tests performed, it was not evaluated statistically. Clinical, laboratory and demographic characteristics of the patients have been shown in Table 1.

Table I. Clinical, laboratory and demographic characteristics of the patients

Risk factors	Acute ITP (n=46)	Chronic ITP (n=12)	p value
Mean age (years)	4± 4.6	9.6±3.84	0.006
± SD			
Gender	26/20	5/7	0.358
(Female / Male)			
Age > 10 years	9 (19.5%)	7 (58.3%)	0.028
No infection history	22 (47.8%)	10 (83.3%)	0.097
No vaccine history	43 (93.4%)	12 (100%)	1.00
Mucosal bleeding at the time of diagnosis	16 (34.8%)	5 (41.7%)	0.741
Diagnosis season: spring	16 (34.8%)	2 (16.7%)	0.026
Platelet count >20.000 /mm ³	8 (17.4%)	3 (25%)	0.681
Steroid in initial treatment	8 (17.4%)	4 (33.3%)	0.437
IVIg in initial treatment	26 (56.5%)	3 (25%)	0.038
IVIg and steroid combination in initial treatment	0	2 (16.7%)	0.106
Untreated follow-up	11 (23.9%)	3 (25%)	1.000

ITP: immune thrombocytopenic purpura, IVIG: intravenous immunoglobulin, SD: standart deviation

Discussion

ITP is a heterogeneous disease in terms of clinical, laboratory, and pathophysiological [6]. 75-80% of pediatric patient with ITP have remission within 6 months. However, it has been reported that the chronic pediatric ITP ratio are 23%, 28% and 47% respectively at diagnosis age of 3-12 months, 1-10 years and older than 10 years [6]. It is not clear whether the patient will be in remission and stay in remission. Also It is not feasible to predict if the patient will need treatment and remain in remission. In some patients, remission is achieved without treatment; on the other hand, even splenectomy is not beneficial in some patients. Studies are underway to determine the risk factors that may be a clue in the process of chronicity and to find the right treatment strategy for each patient.

In our study, we examined the risk factors developed by the Nordic Department of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) [7] and by the meta-analysis published by Heitink Polle et al. [5]. We have found that there is no statistically significant difference between genders in terms of chronicity. However, according to the results published by NOPHO, female gender in all age groups is at risk about chronicity [7].

Kühne et al. [8] reported that the mean age of diagnosis was 5.7 in 20131 patients with newly diagnosis ITP. 70% of these patients were between 1-10 years, 10% were between 3-12 months and 20% between 10-16 years of age [8]. Boys and girls were equally affected [8]. In our study, mean age of the patients with acute ITP was 4 years, while mean age of the patients with chronic was 9,6 years. Chronic course was significantly higher in patients older than 10 years. In the literature, the risk of chronicity in pediatric patients with ITP increases as the age grows, and the risk limit age is 11 years [4, 6, 9-17].

Studies show that pre-disease viral infections and vaccines play a role in the pathogenesis of ITP [2, 4]. This is due to the fact that the cross-reactions trigger autoimmune mechanisms, platelet clearance in the viremic phase and negatively affected thrombopoiesis. [18]. Three studies in this subject recently revealed that the lack of infection and vaccination history of the patient correlates with the progress of chronic disease development [7, 9, 11]. However, in this study, there was no history of vaccine or infection of the patients in the last 4 months. This opposite relationship between the history of viral disease and chronic course explains the acute disease of peaking in winter and spring

when viral infection is most common [4]. In our study, it was observed that patients who were diagnosed with ITP in spring had remission in the acute period and none of the patients diagnosed in winter were chronic.

In this study, it was found that mucosal bleeding and platelet count at the time of diagnosis did not have an effect on remission. Nevertheless, ElAlfy et al. [4] have revealed that absence of mucosa bleeding and platelet count above 20.000 /mm³ are the risk factors for chronic course. These two criteria also support the fact that insidious onset may be a risk factor for chronicity.

Considering the treatment requirements and treatments given, in the study, it was found that starting with IVIG treatment was more successful with regard to remission of the disease than other treatment modalities. Although Akbayram et al. [9] have reported that IVIG and steroid are equally effective, Heitink-Pollé et al. [5] have emphasized that IVIG therapy is more effective. The contribution of IVIG treatment to remission is explained by long-term immunomodulatory effect [5].

ANA and helicobacter pylori antigen test in stool, which are considered to be risk factors for chronicity, could not be evaluated because there is not enough data.

The main factors limiting our study are the low number of patients, and so some of the risk factors data could not be compared.

In conclusion, we determined that in newly diagnosed patients with ITP who are older 10 years of age and no history of infection may have high risk of chronicity, while the patients diagnosed in the spring and administered IVIG may have less chronicity. To estimate the chronic course in ITP; larger patient series, more regular recording system and prospective studies are needed.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Higashigawa M, Maeyama T, Yoshino A. Incidence of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 2015;57:1041-1043. <https://doi.org/10.1111/ped.12788>
2. Cines DB, Cuker A, Semple JW. Pathogenesis of immune thrombocytopenia. *Presse Med* 2014;43:49-59. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.01.010>
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009;113:2386-2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
4. ElAlfy M, Farid S, Abdel Maksoud A. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:959-962. <https://doi.org/10.1002/pbc.22481>
5. Heitink Pollé K, Nijsten J, Boonacker C, Boonacker CW, de Haas M, Bruin MC. Clinical and laboratory predictors of chronic immune thrombocytopenia in children: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014;124:3295-3307. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570127>
6. Kühne T, Buchanan GR, Zimmerman S, et al. A prospective comparative study of 2540 infants and children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) from the Intercontinental childhood ITP study group. *J Pediatr* 2003;143:605-608. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00535-3](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00535-3)
7. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94:178-184. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01887.x>
8. Kühne T, Imbach P, Bolton Maggs PH, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR. International Childhood ITP Study Group. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001;358:2122-2125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07219-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07219-1)
9. Akbayram S, Dogan M, Ustyol L, et al. The clinical outcome of 260 pediatric ITP patients in one center. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:30-35. <https://doi.org/10.1177/1076029610379849>
10. Bruin M, Bierings M, Uiterwaal C, et al. Platelet count, previous infection and FCGR2B genotype predict development of chronic disease in newly diagnosed idiopathic thrombocytopenia in childhood: results of a prospective study. *Br J Haematol* 2004;127:561-567. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05235.x>
11. Glanz J, France E, Xu S, Hayes T, Hambidge S. A population-based, multisite cohort study of the predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Pediatrics* 2008;121:506-512. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1129>

12. Intercontinental Childhood ITP Study Group³², Kubota M, Usami I, Kobayashi K, Tsutsui T, Matsubara K. Serum immunoglobulin levels at onset: association with the prognosis of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* 2003;77:304-307. <https://doi.org/10.1007/bf02983791>
13. Roganovic J, Letica Crepulja M. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 15-year natural history study at the Children's Hospital Rijeka, Croatia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:662-664. <https://doi.org/10.1002/pbc.20995>
14. Sohn YM, Park CS, Kim KY. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: clinical prognosis and evaluation of treatment. *Yonsei Med J* 1986;27:67-75. <https://doi.org/10.3349/ymj.1986.27.1.67>
15. Yaprak I, Atabay B, Durak I, Türker M, Öñiz H, Arun Özer E. Variant clinical courses in children with immune thrombocytopenic purpura: Sixteen year experience of a single medical center. *Turk J Hematol* 2010;27:147-155. <https://doi.org/10.5152/tjh.2010.21>
16. Watts RG. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a 10-year natural history study at the childrens hospital of alabama. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:691-702. <https://doi.org/10.1177/000992280404300802>
17. Simons SM, Main CA, Yaish HM, Rutzky J. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr* 1975;87:16-22. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80061-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80061-8)
18. Rand ML, Wright JF. Virus associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci* 1998;19:253-259. [https://doi.org/10.1016/s0955-3886\(98\)00039-3](https://doi.org/10.1016/s0955-3886(98)00039-3)

Acknowledgement: We would like to thank to Mervener Sahin and Seher Yilmaz for their contributions.

Ethics committee approval: Pamukkale University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (date: 05.12.2018 and number: 60116787-020/83142).

Contributions of authors

Y.A. asserted the main idea and hypothesis of the study. Y.A. developed the theory and edited the material and method section. Y.A. and H.S. evaluated the results. The discussion of the article was written by Y.A. and H.S., Y.A. and H.S. reviewed, made the necessary corrections and approved them.

İnfantil hemanjiomların tedavisinde topikal beta-blokerlerin etkinliği

The efficacy of topical B-blockers in the treatment of infantile hemangiomas

Gökçe Pınar Reis, Ali Fettah, Ali Akyiğit, Atilla Çayır, Burcu Volkan

Gönderilme tarihi:04.02.2020

Kabul tarihi:03.06.2020

Özet

Amaç: İnanfil hemanjiomlar (İH) endotel hücrelerinin benign proliferasyonlarıdır. Çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir. İH'in çoğu kendiliğinden gerilerken, yaklaşık %10'u medikal tedavi gerektirir. İH'in medikal tedavisinde kortikosteroidler, interferon ve vinkristin eskiden beri kullanılan ajanlardır. Son yıllarda topikal beta-blokerler teröpatik etkinliklerinin gösterilmesi ve sistemik yan etkilerin daha az görülmesi nedeniyle İH tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, topikal beta-bloker kullanılan yüzeysel İH hastalarının epidemiyolojik özellikleri ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'ne Nisan 2015 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran, yaşları 0-36 ay arasında olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Yüzeysel hemanjiyomu olan hastalara lezyon bölgesine %0,5 timolol maleate solüsyon, sabah ve akşam ikişer damla olacak şekilde uygulandı.

Bulgular: Tedavi öncesi hemanjiomların çapı ortalama 2,5±1,5 cm iken, tedavi sonrası 1,3±0,8 cm olarak belirlendi ($p<0,0001$).

Sonuç: Lezyonda belirgin gerilemeye yol açması nedeni ile timolol kullanımı ümit vadetmektedir. Ancak daha geniş çaplı ve kontrollü-randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu da bir gerçektir.

Anahtar kelimeler: Hemanjiom, lokal, tedavi.

Reis GP, Fettah A, Akyiğit A, Çayır A, Volkan B. İnanfil hemanjiomların tedavisinde topikal beta-blokerlerin etkinliği. Pam Tıp Derg 2020;13:541-546.

Abstract

Purpose: Infantile hemangiomas are benign proliferation of endothelial cells. It is the most common benign tumor of childhood. While the most of IH is spontaneously regressing, about 10% requires medical treatment. Corticosteroids, interferon and vincristine have long been used in medical treatment of IH. In recent years, topical beta-blockers have been used as an alternative treatment modality for the treatment of IH because of their therapeutic efficacy and low systemic side effects. The aim of this study was to evaluate the epidemiological features and treatment efficacy of superficial IH patients using topical beta-blockers.

Materials and methods: 30 patients, aged between 0-36 months, who applied to the Pediatric Hematology-Oncology Polyclinic of the Erzurum Regional Education and Research Hospital between April 2015 and May 2017 were included in the study. In patients with superficial hemangioma, 0.5% timolol maleate solution was applied to the lesion area, two drops in the morning and in the evening.

Results: While the mean diameter of hemangiomas before treatment was 2.5±1.5 cm, it was determined as 1.3±0.8 cm after treatment ($p<0,0001$).

Conclusions: The use of timolol is promising because it causes a marked regression in the lesion. However, it is a fact that wider-scale and controlled-randomized studies are needed.

Key word: Hemangioma, local, treatment.

Reis GP, Fettah A, Akyigit A, Cayir A, Volkan B. The efficacy of topical B-blockers in the treatment of infantile hemangiomas. Pam Med J 2020;13:541-546.

Gökçe Pınar Reis, Dr. Öğr. Üye. K.T.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye, e-posta: gpinarreis@gmail.com (orcid.org/0000-0001-9684-3595) (Sorumlu Yazar)

Ali Fettah, Doç. Dr. Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: alifettah@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4109-2143)

Ali Akyiğit, Uzm. Dr. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye, e-posta: draakyigit1@gmail.com (orcid.org/0000-0002-8697-6287)

Atilla Çayır, Doç. Dr. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye, e-posta: dratillacayir@gmail.com (orcid.org/0000-0001-9776-555X)

Burcu Volkan, Uzm. Dr. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: burcupisgin@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-0528-3826)

Giriş

İnfanıl hemanjiomlar (İH) yaşamın ilk 8 haftasında ortaya çıkan endotel hücrelerinin benign proliferasyonlarıdır. Çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir. Matür bebeklerin yaklaşık %5'inde, prematüre bebeklerin ise üçte birinde görülmektedirler [1]. İnfanıl hemanjiomların progresyonu 3 evrede tanımlanır. Birinci evre olan proliferatif faz yaşamın ilk birkaç haftasında başlar ve 4-12 ay arasında tamamlanır. Büyük İH'ler de ise bu dönem bir yıldan uzun sürebilir. Proliferatif fazı takiben büyümenin durduğu plato evresi görülür. Plato evresini takiben ise lezyonun gerilemeye başladığı involusyon evresi başlar. Hemanjiomlar çoğu durumda 5-9 yıl arasında tam regresyona uğrarlar [2].

Bir yaşındaki çocuklarda İH insidansının %5-10 olacağı tahmin edilmektedir [3]. Birinci derece akrabalarda pozitif aile öyküsü olması İH riskini artırır [4]. Çoğu hemanjiom sporadik olarak ortaya çıkmasına rağmen, otozomal dominant geçişler de bildirilmiştir [5]. Plasenta previa, preeklampsi, ileri anne yaşı, amniosentez ve koryon villus biyopsi işlemlerinin yapılması İH ile ilişkili bulunmuştur [6].

İnfanıl hemanjiomların çoğu kendiliğinden gerilerken, yaklaşık %10'u medikal tedavi gerektirir [7]. Hava yoluna ve orbitaya yerleşmiş, solunum zorluğu ve görme bozukluğu yapabilecek ciddi lezyonlarla birlikte baş ve boyun bölgesinde, özellikle yüz, kulak ve burun gibi bölgelere yerleşmiş, hem kozmetik sorunlara hem de ülser, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara yol açabilecek hemanjiomların tedavi edilmeleri gerekebilir.

İnfanıl hemanjiomların medikal tedavisinde, kortikosteroidler, interferon ve vinkristin eskiden beri kullanılan ajanlardır. Nonselektif β 1/ β 2-adrenerjik antagonist olan propranololün İH tedavisinde etkinliğinin gösterilmesinden sonra, propranolol sıklıkla kullanılan bir tedavi seçeneği haline gelmiştir [8]. Propranolol tedavisi ile bronkokonstrüksiyon, bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi, kardiyak performansta azalma ve kardiyak yetmezlik gibi yan etkiler görülebileceği için hastalar tedavi esnasında yakın takip edilmelidir [7]. Son yıllarda topikal beta-blokerler teröpatik etkinliklerinin gösterilmesi ve sistemik yan etkilerin daha az görülmesi nedeniyle İH

tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır [8-10].

Bu çalışmada topikal beta-bloker kullanılan yüzeysel İH hastalarının epidemiyolojik özellikleri ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'ne Nisan 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran, yaşları 0-36 ay arasında değişen ve yüzeysel hemanjiom tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hava yoluna ve orbitaya yerleşmiş, hayati organlarda bulunan, derin hemanjiomu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı. Yüzeysel hemanjiomu olan hastalara lezyon bölgesine %0,5 timolol maleate solüsyon, sabah ve akşam ikişer damla olacak şekilde uygulandı. Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, hemanjiomun büyüklüğü, lokalizasyonu, timolol maleat tedavi süresi, tedavi sonrası hemanjiom büyüklüğü geriye dönük olarak tarandı.

İstatistiksel analizler *Statistical Package for the Social Sciences for Windows* (SPSS) sürüm 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk* testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve en küçük-en büyük değişkenler kullanılarak verildi. Ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanıldı. Hemanjiomların tedavi öncesi ve sonrası boyutları student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 9'u (%30) erkek, 21'i (%70) kız, yaş ortancası 8,5 ay (2-36 ay) olan toplam 30 hasta alındı. Hastaların 19'unda (%63,3) prematürite (<37 hafta), 20'sinde (%66,7) düşük doğum ağırlığı öyküsü (<2500 gram) vardı. Preeklampsi/eklempsi öyküsü ise yoktu. Tüm hastaların aile öyküsünde multiparite mevcuttu.

Olguların 11'i (%36,7) 6 ay altında, dokuzu (%30) 6-12 ay arasında, 10'u (%33,3) 12 ay

üstünde idi (Tablo I). Çalışmamızdaki hastalarda hemanjiomların en sık yüz (n:10, %33,3) ve gövdede (n:9, %30) yerleştikleri görüldü (Tablo II). Hastalara ortalama 3,9±1,2 ay timolol maleate tedavisi uygulandı. Hastaların yaş gruplarına göre tedavi süreleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Tedavi öncesi hemanjiomların çapı ortalama 2,5±1,5 cm iken, tedavi sonrası 1,3±0,8 cm olarak belirlendi ($p<0,0001$). Yaş gruplarına göre tedavi cevabı esas alındığında fark görülmedi ve her üç grupta da etkin küçülme gözlemlendi (Tablo IV). Hemanjiomların lokalizasyonuna göre tedavi yanıtı değerlendirildiğinde; baş-boyun, gövde, ekstremiteler ve vajen-vulva olmak

üzere her bölgede hemanjiomlarda etkin tedavi yanıtı görüldü (Tablo V).

Timolol tedavisi uygulanan 30 hastanın sadece birinde (%3,3) tedavi öncesi ve sonrasında değişiklik gözlenmedi. Dört hastada (%13,3) hemanjiomlarda boyut değişikliği görülmezken belirgin renk değişikliği izlendi. Tedavi öncesi ve sonrası küçülme oranlarına göre bakıldığında dört hastanın (%13,3) lezyonunda <%25 küçülme, 8'inde (%26,7) %25-50 küçülme, beşinde (%16,7) %50-75 küçülme, beşinde (%16,7) >%75 küçülme ve üçünde (%10) de tamamen kaybolma gözlemlendi (Tablo VI).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve timolol kullanım süreleri

Cinsiyet (n)	Kadın: 21 Erkek: 9
Yaş (ay)	Min: 2 Max: 36 Ortanca: 8,5
Yaş grupları	<6 ay: 11 (%36,7) 6-12 ay: 9 (%30) >12 ay: 10 (%33,3)
İH'nin lokalizasyonu- n (%)	Yüz- 10 (%33,3) Gövde- 9 (%30) Saçlı deri- 3 (%10) Alt ekstremiteler- 4 (%13,3) Üst ekstremiteler- 2 (%6,7) Vulva-vajen- 2 (%6,7)
Timolol kullanma süresi (ay) (ortanca)	3,9+/-1,2
Timolol'ün yaş gruplarına göre kullanım süresi	0-6 ay: 3,5+/-1,3 6-12 ay: 3,9+/-0,9 >12 ay: 4,4+/-1,2

İH; İnfanfil hemanjiom

Tablo 2. İH lokalizasyonları

Hemanjiom bölge	n: 30	%
Yüz	10	33,3
Gövde	9	30
Saçlı deri	3	10
Alt ekstremiteler	4	13,3
Üst ekstremiteler	2	6,7
Vajen	2	6,7

Tablo 3. Yaş gruplarına göre timolol kullanım süresi

	0-6 ay	6-12 ay	>12 ay
Timolol kullanım süresi (Ort+/-SD)	3,5+/-1,3	3,9+/-0,9	4,4+/-1,2

Ort±SD; Ortalama±Standart Deviasyon

Tablo 4. Yaşlara göre tedav öncesi ve sonrası tümör çapı (cm)

	Tedavi Öncesi (Ort+/-SD)	Tedavi Sonrası (Ort+/-SD)
0-6 ay	2,4+/-1,4	1,6+/-0,9
6-12 ay	2,5+/-1,8	1,2+/-0,9
>12 ay	2,5+/-1,4	1,3+/-0,9

Ort±SD; Ortalama±Standart Deviasyon

Tablo 5. Tedavi yanıtı

Lokalizasyon bölgesi	Hasta sayısı (n)	Tedavi öncesi çap	Tedavi sonrası çap
Baş-boyun	13	2,0+/-1 cm	1,2+/-0,8 cm
Gövde	9	2,6+/-1,4 cm	1,1+/-0,7 cm
Ekstremit	6	4,0+/-1,6 cm	2,1+/-0,7 cm
Vajen-vulva	2	1 cm	Kayboldu

Tablo 6. Tedavi sonrası total yanıt

	n	%
Değişiklik yok	1	3,3
Sadece renk değişikliği	4	13,3
Boyutta < %25 küçülme	4	13,3
Boyutta % 25-50 küçülme	8	26,7
Boyutta % 50-75 küçülme	5	16,7
Boyutta > %75 küçülme	5	16,7
Tam kaybolma	3	10

Tartışma

Yüzeyel İH'de topikal timolol tedavisi son yıllarda özellikle tercih edilmeye başlanmıştır. Kullanım kolaylığı, yan etkilerinin az olması ve etkinliği tercih edilme nedenleridir. Özellikle 6 aya kadar olan hastalarda topikal timolol tedavisi hem etkili hem de güvenli bir tedavidir. Bizim çalışmamızda da hastaların hiçbiri tedaviyi bırakmamış, uyum sorunu yaşanmamıştır. Hiçbir hastada yan etki görülmemiş ve bir hasta hariç lezyonlarda gerileme görülmüştür.

İnfantil hemanjiomlar tipik olarak erken bebeklik döneminde büyümeye başlarlar ve bunu spontan gerileme fazı izler. Proliferatif faz, yaşamın ilk 2 haftasında başlar, ardından bunu bir plato fazı izler. Gerileme fazı ilk yıldan sonra başlar ve 4-6 yıla kadar devam eder [11]. Hayatı tehdit etmeyen hemanjiomlarda 'bekle ve gör' tedavisi ile lezyonun kendiliğinden regrese olması beklenebilir. Ancak, kozmetik görünümün oluşturduğu rahatsızlık ve ailelerde oluşturduğu psikolojik baskı, etkinliği gösterilmiş ve yan etki profili az olan bir tedavi seçeneğini gündeme getirmiştir.

Çalışmamızda tedaviye başlanma yaşları 0 ile 36 ay arasında idi. Proliferatif fazda tedavi en iyi sonuçları verirken, bu dönemde tedaviye başlanmanın lezyon büyürken gelişmeyi durdurma, lezyonun boyutunu azaltma, çevredeki yapılar üzerindeki etkisini azaltma ve hastaların kozmetik özelliklerini iyileştirme etkisi de vardır. Biz de bu nedenle 6 ay altındaki hastaları da çalışmaya almayı uygun gördük. Xu ve arkadaşları [12] lokal propranolol ile tedaviye başlanan çocukların 0-3, 3-6 ve 6-10 aylık yaşları arasındaki tedavi yanıtlarının istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğunu bulmuşlardır. Yu ve arkadaşları [13], 6 aylıktan önce timolol ile tedavi edilen hastaların 6 ile 12 ay arasında tedavi edilenlere göre daha yüksek lezyon gerileme oranlarına sahip olduklarını belirtmiştir. Ye ve arkadaşları da (14), 1-6 aylık hastalarda regresyon oranının, 7-12 aylık hastalara göre daha yüksek olduğunu, ancak etkinlik açısından farklılık olmadığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise yaş grupları arasında tedavi cevabı arasında fark görülmedi. Her üç yaş grubunda da tedaviye benzer yanıt görüldü. Bu sonucun, bir hasta hariç tüm hastalarda lezyonlarda gerileme olmasından ve çalışmamızdaki hasta sayısının bu çalışmalara oranla düşük olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. İlaç başlanmayan kontrol grubunun olmaması ve spontan regresyonların değerlendirilememesi de çalışmamızın kısıtlayıcı tarafı olarak değerlendirildi.

İnfanıl hemanjiomların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve muhtemelen multifaktöryeldir [11, 15]. İH için artmış risk faktörleri arasında beyaz ırk, dişi cinsiyet, prematürite, düşük doğum ağırlığı ve birden fazla gestasyon sayılabilir. Bizim çalışmamızda da kadın/erkek oranı yaklaşık 2,3/1 idi. Bazı çalışmalarda olduğu gibi, bizim hastalarımızda da İH lezyonları ağırlıklı olarak baş ve boyunda yer aldı. Ondokuz hasta prematüdü, 20 hasta düşük doğum ağırlığına sahipti. Tüm hastaların aile öyküsünde multiparite mevcuttu.

Hemanjiomlarda $\beta 1/\beta 2$ -adrenerjik antagonistlerle olan küçülme muhtemelen endotel hücreleri içinde, adenilsiklaz ve siklik AMP-bağımlı protein kinaz ile oluşan vazokonstrüksiyona bağlıdır. Hemanjiomların büyümesinin durması ve hatta küçülmesi, vasküler endotelial büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü ve matriks

metalloproteinazlar gibi proanjiyojenik faktörlerin üretimi ile ilişkili olan hipoksi indüklenebilir faktör-1'in inhibisyonuna bağlanmıştır. Uzun süreli etkisi ise, β -blokajın, anti-apoptotik tirozin kinazın aracılık ettiği endotelial hücre sağ kalım sinyalini inhibe ederek apoptozisi artırması şeklindedir. Gösterilmiştir ki, hemanjiomlar üzerindeki endotel hücreleri hem $\beta 1$ hem de $\beta 2$ adrenarjik reseptörleri eksprese etmektedir. Beta blokerler de bu yolağı inhibe ederek apoptozu artırmaktadır [16].

Çalışmamızda timolol kullanımı sonrası 8 aylık bir vaka hariç hemanjiom rengi ve büyüklüğünde belirgin gerileme olmuştur. Gerileme gözlenmeyen bu vakada hemanjiom saçlı deride bulunmaktaydı. Bu nedenle ilacın uygulanmasında yanlılık yapılmış olabileceğini ve lezyonda gerekli emilimin sağlanamadığını düşündük. Tamamen gerileyen üç hastanın ikisinin lezyon bölgesi ekstremitelerde, birinin ise gövdede bulunmaktaydı. Hastalardan ikisi 6 ayın altında yaş grubuna sahipti. Biri ise 6-12 ay yaş grubundaydı. Hastaların tedavilerine erken proliferatif fazda başlanmış olması, lezyonun büyümesini durdurmamıza katkı sağlamış olabilir.

Timolol kullanımı boyunca herhangi bir yan etki görülmemiştir. Ancak bazı çalışmalarda uyku bozukluğu ve kaşıntı gibi yan etkiler bildirilmiştir [17-19]. Sistemik beta bloker kullanımı sonrasında çok daha ciddi yan etkiler bildirildiğinden, tedaviye başlanırken hastaların hastaneye yatırılarak gözlenmesi gerekmektedir. Oysa topikal beta bloker kullanımında böyle bir gereklilik görülmemiş bu da aile ve hastanın ilaç kullanım uyumunu artırmıştır.

Çalışmamıza sadece yüzeysel hemanjiomlu hastalar dahil edildiği için yan etki olasılığı yüksek olan oral B-blokerler tercih edilmemiştir. Bu nedenle topikal timolol tedavisi alan hastaların oral propranolol tedavisi alan hastalarla karşılaştırılması yapılamamıştır.

Sonuç olarak; kullanımının kolay olması, sistemik yan etkilerinin az denecek kadar nadir görülmesi ve lezyonda belirgin gerilemeye yol açması nedeni ile yüzeysel hemanjiyomlu hastalarda topikal timolol kullanımı ümit vadetmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008;153:712-715. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.043>
 2. George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014;18:117-120. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.141321>
 3. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-181. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410307>
 4. Itinteang T, Withers AHJ, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg* 2014;1:38. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2014.00038>
 5. Li J, Chen X, Zhao S, et al. Demographic and clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a Chinese case-control study. *Arch Dermatol* 2011;147:1049-1056. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.122>
 6. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-294. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.12.003>
 7. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2016;35:108-116. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2016.050>
 8. Zhang Q, Chantasart D, Li SK. Evaluation of beta-blocker gel and effect of dosing volume for topical delivery. *J Pharm Sci* 2015;104:1721-1731. <https://doi.org/10.1002/jps.24390>
 9. Xue K, Hildebrand GD. Deep periorcular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5%, drops. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1246-1248. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol>
 10. Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol* 2016;61:51-58. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.08.006>
 11. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol* 2013;169:12-19. <https://doi.org/10.1111/bjd.12435>
 12. Xu G, Lv R, Zhao Z, Huo R. Topical propranolol for treatment of superficial infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1210-1213. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.03.009>
 13. Yu L, Li S, Su B, et al. Treatment of superficial infantile hemangiomas with timolol: evaluation of short-term efficacy and safety in infants. *Exp Ther Med* 2013;6:388-390. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1176>
 14. Ye XX, Jin YB, Lin XX, et al. Topical timolol in the treatment of periorcular superficial infantile hemangiomas: a prospective study. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2012;28:161-164.
 15. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *Eur J Pediatr* 2015;97-103. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2403-6>
 16. Chim H, Armijo BS, Miller E, Gliniak C, Serret MA, Gosain AK. Propranolol induces regression of hemangioma cell through HIF-1 α -mediated inhibition of VEGF-A. *Ann Surg* 2012;256:146-156. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318254ce7a>
 17. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012;29:28-31. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01664.x>
 18. Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol* 2011;164:886-888. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10177.x>
 19. Ariwibowo L, Danarti R. Comparison of efficacy between topical corticosteroid, timolol maleate 0.5% eye drop, and education observation in managing infantile hemangioma. Regional Conference of Dermatology (Asian Australasian) and 6th Annual Meeting of the Asian Academy of Dermatology and Venereology (abstract). Danang 2014.
- ‘İnfantil hemanjiomların tedavisinde topikal Beta-Blokerlerin etkinliği’ başlıklı çalışmamız, 12. Ulusal Pediatrik Hematoloji Kongresinde, 2019 yılında poster olarak sunulmuştur.

Etik kurul onayı: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan 22.03.2019 karar tarih ve 2018/288 sayısı ile onay alınmıştır.

Yazarların katkıları

G.P.R. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. G.P.R. ve A.F. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini G.P.R. ve A.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü G.P.R. tarafından yazılmış, A.Ç. ve B.P.V. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Bir devlet hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli gram negatif enfeksiyonların değerlendirilmesi

Evaluation of multidrug-resistant gram-negative infections in a state hospital tertiary care pediatric intensive care unit

Fulya Kamit, Dicle Şener

Gönderilme tarihi:15.02.2020

Kabul tarihi:11.05.2020

Özet

Amaç: Devlet hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitemizde saptanan çoklu ilaç dirençli (ÇİD) gram negatif bakteriyel enfeksiyonların ve ilaç dirençlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Denizli Devlet Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen ve alınan kültürlerinde ÇİD gram negatif bakteriyel üreme saptanan hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplamda 40 hastanın (ortanca yaş: 30 ay; 17 kız), 48 çocuk yoğun bakım yatışında, klinik olarak anlamlı kabul edilen 52 ÇİD gram negatif bakteriyel üreme değerlendirildi. Hastaların en sık yatış nedeni solunum yetmezliği (%39,5), en sık komorbidite nörolojik/nöromusküler hastalığı (%57,5) ve 16 hasta trakeostomiydi (%40). Çalışma süresince 4 hasta kaybedildi. En sık tespit edilen ÇİD bakteriler *P.aeruginosa* (16 vaka), *E.coli* (13 vaka), *K.pneumoniae* (13 vaka) ve *A.baumannii* (10 vaka) idi. En sık saptanan enfeksiyon tipleri, ventilatör ilişkili pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonuydu. Toplamda 34 vaka (%65,3) sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon olarak değerlendirildi. Karbapenem direnci *P.aeruginosa*'da %69, *K.pneumoniae*'de %69, *A.baumannii*'de %100 bulunurken, *E.coli*'de karbapenem direnci saptanmadı. On yedi vakada kolistin kombinasyonları, 19 vakada karbapenem ve kombinasyonları kullanıldı. Trakeostomiye bağlı solunum yolu enfeksiyonu tespit edilen 9 vakanın yedisi *P.aeruginosa* kaynaklıydı. Karbapenem direnci bulunan 25 ÇİD üremenin 10'u trakeostomili hastalarda saptanmıştı. Trakeostomi varlığı ile karbapenem direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Vakaların hepsinde son 3 ayda antibiyotik kullanımı vardı. Öncesinde kullanılan antibiyotik tipi ile karbapenem direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Yoğun bakımlarda ÇİD gram negatif bakteri enfeksiyonları giderek artmaktadır. Bu mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar açısından etkin kontrol ve önleme politikalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çoklu ilaç direnci, gram negatif bakteri, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon, çocuk yoğun bakım, trakeostomiye bağlı solunum yolu enfeksiyonu.

Kamit F, Şener D. Bir devlet hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde çoklu ilaç dirençli gram negatif enfeksiyonların değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:547-554.

Abstract

Purpose: It was aimed to evaluate the multiple drug resistant (MDR) gram-negative bacterial infections and antimicrobial drug resistance in our state hospital tertiary pediatric intensive care unit (PICU).

Materials and methods: Medical records of patients, who had MDR gram-negative bacterial isolates from their specimens, admitted to Denizli State Hospital PICU between January 2017 and September 2019 were retrospectively evaluated.

Results: A total of 52 MDR gram-negative bacterial isolates causing infections that were collected from 40 children (median age: 30 months; 17 girls) with 48 PICU admissions were evaluated. The most common cause of PICU admission was respiratory failure (39.5%), most common comorbidity was neurological/neuromuscular disease (57.5%) and 16 patients had tracheostomy (40%). Four patients died in the study period. The most common causative agents were *P.aeruginosa* (16 cases), *E.coli* (13 cases), *K.Pneumoniae* (13 cases) and *A.baumannii* (10 cases). A total of 34 cases were considered as health care associated infection (65.3%). Non-susceptibility to carbapenems in *P. aeruginosa*, *K.pneumoniae* and *A.baumannii* were found 69%, 69% and 100%, respectively, while none of the isolates were carbapenem resistant in *E.coli*. Colistin and combinations were used in 17 cases, while carbapenem and combinations used in 19 cases. *P.aeruginosa* was the causative agent in 7 cases of 9 tracheostomy associated respiratory infections. Of 25 MDR isolates, 10 were detected from patients with tracheostomy. There was no significant relationship between the presence of tracheostomy and carbapenem resistance ($p>0.05$). All of the cases used antibiotics in the last 3 months. There was no statistically significant relationship between the type of antibiotic used before and carbapenem resistance ($p>0.05$).

Fulya Kamit, Dr. Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Yoğun Bakım Ünitesi, Denizli, Türkiye, e-posta: fulyakamit@yahoo.co.uk (orcid.org/0000-0003-1078-9781) (Sorumlu Yazar)

Dicle Şener, Uzm. Dr. Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği Denizli, Türkiye, e-posta: diclesen71@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-1170-2185)

Conclusion: MDR gram negative bacterial infections are gradually increasing in intensive care units. Effective control and prevention policies are needed for infections caused by these microorganisms.

Key words: Multi-drug resistant, gram negative organisms, health care associated infections, pediatric intensive care unit, tracheostomy-associated respiratory infections.

Kamit F, Şener D. Evaluation of multidrug-resistant gram-negative infections in a state hospital tertiary care pediatric intensive care unit. Pam Med J 2020;13:547-554.

Giriş

Ülkemizde ve dünyada doksanlı yıllardan itibaren gram negatif bakteriyel patojenlerde antimikrobiyal direncin arttığı bildirilmektedir [1-4]. Çoklu ilaç dirençli (ÇİD) bakteriyel enfeksiyonların, günümüzde sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) olarak tanımlanan nozokomiyal enfeksiyonların %20'sini aştığı tahmin edilmektedir [5, 6]. Özellikle ÇİD gram negatif bakteriler için halen kısıtlı tedavi seçeneği olduğundan, bu durum hasta sonuçlarını kötüleştiren ve her yıl büyüyen ciddi bir klinik problem haline gelmiştir [5, 6].

Yoğun bakımlardaki ÇİD bakteriyel ajan sıklık ve çeşitliliği ülkeler, coğrafi bölgeler ve üniteler arasında değişkenlik gösterir. Her yoğun bakım ünitesinin kendine has antimikrobiyal direnç özellik ve trendinin bilinmesi bu bakteriyel ajanlarla oluşan enfeksiyonların yönetim başarısı ve en nihayetinde hasta sonuçlarının iyileştirilmesi için elzemdir [2, 3, 7-10].

Biz de çalışmamızda Denizli Devlet Hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitemizde ÇİD gram negatif bakteriyel enfeksiyonları ve antimikrobiyal ilaç dirençlerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Çocuk yoğun bakım ünitemizde, üçüncü basamak 6 yatak mevcut olup, 1 ay-18 yaş arası kritik çocuk hastalar izlenmektedir. Ünitemizde bir adet izolasyon odası bulunmaktadır. Yirmi dört saat boyunca aktif hasta kabul, tedavi ve bakımı yapılmakta olup, hasta-hemşire oranı 2:1, nöbet şartlarında 3:1'dir. Hastaların tedavi yönetimi nöbetçi çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı ve sorumlu çocuk yoğun bakım uzmanı tarafından, dirençli enfeksiyonların tedavi kararı ise çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu ile yapılmaktadır. Yatırılarak izlenen hasta sayısı yıllık ortalama 350'dir. Ünitemizde enfeksiyon kontrol ve önleme

ölçütleri "Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi" kılavuzlarına göre uygulanmakta ve hastanemiz "Enfeksiyon Kontrol Komitesi" görevli hemşiresi ve çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından aktif sürveyans yapılmaktadır [11]. Sorumlu çocuk yoğun bakım uzmanı tarafından örnek alınma endikasyonu konulan vakalardan kan, idrar, vücut sıvıları ve diğer çeşitli materyallerden alınan tüm numuneler, standart mikrobiyolojik prosedürlere uygun alınmakta ve işlenmektedir [12].

Çalışmada Denizli Devlet Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında yatırılarak tedavi edilen enfeksiyon şüphesi ile alınmış klinik materyallerden izole edilen ve klinik olarak anlamlı kabul edilmiş ÇİD gram negatif bakteriyel üremeleri saptanan, 1 ay-18 yaş çocuk hastaların tıbbi kayıtları (yaş, cinsiyet, çocuk yoğun bakım giriş tanısı, çocuk yoğun bakım yatış süresi, komorbidite, enfeksiyon tipi, kullanılan antibiyotik tipi, son üç aydaki antibiyotik kullanımı, uygulanmış alet-araçlar, hastanın sonucu) ve saptanan ÇİD gram negatif bakterilerin özellikleri (bakterinin türü, üreme bölgesi, diğer üreme özellikleri, antibiyotik direnç özellikleri) hasta dosyası ve bilgisayar sisteminden geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Klinik örneklerin ekim işleminde %5 koyun Kanlı Agar (RTA, Türkiye) ve Eozin Metilen Blue (RTA, Türkiye) besiyerleri kullanılmıştır. Ekimi yapılan örnekler 37°C'de 18-24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirilmiştir. Bakteri türlerinin tanımlanmasında ve bakterilerin antibiyotik duyarlılığının belirlenmesinde Vitek2 (BioMérieux, Fransa) otomatize sistemleri kullanılmış ve antibiyotik duyarlılıkları "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" kriterlerine göre yorumlanmıştır.

Bu çalışma için etik onayı, İzmir Demokrasi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Trakeostomiye bağlı solunum yolu enfeksiyonu (TBSYE), trakeostomi ile birlikte bakteriyel pnömoni, aspirasyon pnömonisi veya bakteriyel trakeit tanılarının birlikteliği olarak tanımlanmıştır [13]. SHİE, ventilatör ilişkili pnömoni (VİP), santral venöz katater ilişkili kan akımı enfeksiyonu (SVKİKAE), semptomatik idrar yolu enfeksiyonu (SİYE) olarak sınıflandırılmış ve SHİE tanısı ve tanımlamaları “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” kriterlerine göre değerlendirilmiştir [14]. TBSYE tanımlaması CDC kriterlerine göre “pnömoni dışı alt solunum yolu enfeksiyonu” ve “pnömoni” tanılarına karşılık gelmektedir. En az 3 antimikrobiyal kategoriden birer ajana karşı direnç varlığı “ÇİD” olarak tanımlanmıştır [15].

Tüm veriler SPSS 16.0 istatistik programında yapılmıştır. Kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edilirken, rakamsal veriler ortanca ile belirtilmiştir. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare, rakamsal verilerin değerlendirilmesinde ise Mann-Whitney U testleri kullanılmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çocuk yoğun bakım ünitesine Ocak 2017-Eylül 2019 tarihleri arasında 882 hasta yatırıldı. Çalışma süresinde 168 gram negatif bakteriyel üreme tespit edildi. Toplamda 40 hastanın (ortanca yaş: 30 ay; 17 kız), 48 çocuk yoğun bakım yatışında, klinik olarak anlamlı kabul edilen 52 ÇİD gram negatif bakteriyel üreme değerlendirildi.

Hastaların en sık yatış nedeni solunum yetmezliği (%39,5), en sık komorbidite nörolojik/nöromusküler hastalığı (%57,5) ve 16 hasta trakeostomiliydi (%40). Vakaların hepsinde son 3 ayda antibiyotik kullanımı vardı. Çalışma süresince 4 hasta kaybedildi (Tablo 1). Kaybedilen 2 hastada ölüm nedeni geçirdiği enfeksiyona bağlı septik şok ve çoklu organ yetmezliği, diğer ikisinde ise altta yatan hastalıklarının hızla ilerlemesiydi.

En sık tespit edilen ÇİD gram negatif bakteriler *P.aeruginosa* (16 vaka, %30,7), *E.coli* (13 vaka, %25), *K.pneumoniae* (13 vaka, %25) ve *A.baumannii* (10 vaka,%19,2) idi (Şekil 1).

En sık saptanan enfeksiyon tipleri, VİP ve SİYE idi. Toplamda 34 vaka (%65,3) SHİE olarak değerlendirildi (Tablo 2). En sık SHİE nedeni VİP (20, %50) ve üretilen bakteriler *P.aeruginosa* (7 vaka), *A.baumannii* (7 vaka), *K.pneumoniae* (7 vaka) idi. Tespit edilen 9 bakteriyel TBSYE'nun çoğunluğu *P.aeruginosa* kaynaklıydı (7 vaka). İki hastada SİYE ve VİP, 1 hastada VİP ve SVKİKAE, 1 hastada VİP, SİYE ve SVKİKAE birlikte gelişmişti. Üç hastada aynı SHİE atağında aynı bölgede çoklu gram negatif bakteri üremesi oldu. SHİE vakalarının 22'sinde santral venöz katater, 20'sinde üriner kateter mevcuttu, 5 hasta total parenteral beslenme alıyordu. Bu hastaların 6'sı immunsuprese, 5'i trakeostomili idi.

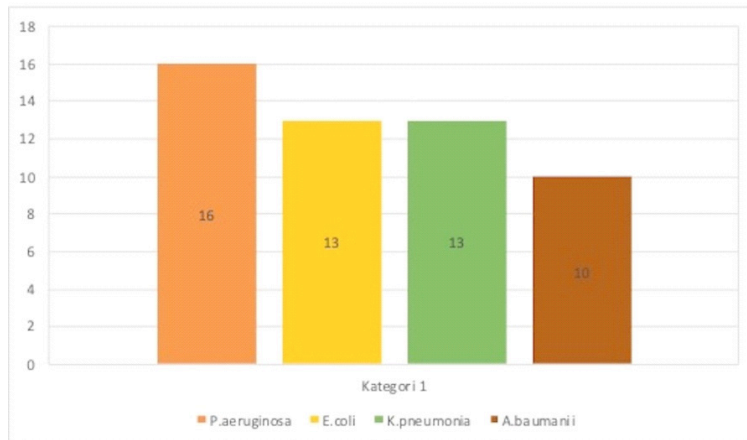
Karbapenem direnci *P.aeruginosa*'da %69, *K.pneumoniae*'da %69, *A.baumannii*'de %100 bulunurken, *E.coli*'de karbapenem direnci saptanmadı (Tablo 3). *P.aeruginosa* üremelerinde piperasilin-tazobaktam ve seftazidim direnci %87,5 iken, amikasin direnci %31 idi. On yedi vakada kolistin kombinasyonları, 19 vakada karbapenem ve kombinasyonları kullanıldı.

Karbapenem direnci bulunan toplam 25 ÇİD gram negatif üremenin 10'u (%40) trakeostomili hastalarda saptanmıştı. Trakeostomisi olan (10/25, %40) ve olmayan (15/25, %60) hastalardaki karbapenem direnci karşılaştırıldığında, trakeostomi varlığı ile karbapenem direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Son 3 ayda kullanılan antibiyotik tipi ile karbapenem direnci karşılaştırıldığında; karbapenem direnci saptanan üremelerde son 3 ayda sefalosporin kullanımı %58, karbapenem kullanımı %33, amikasin kullanımı %4 idi. Son 3 ayda kullanılan antibiyotik tipi ile karbapenem direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Toplam hasta sayısı	40
Çocuk yoğun bakıma yatış sayısı	48
Yaş (ay) (ortanca, min-max)	30 (3-192)
Cinsiyet (K) (n/%)	17 (42,5)
Uyruk (n/%)	
TC	33 (82,5)
Suriye	7 (17,5)
Altta yatan hastalık (n/%)	
Nörolojik/nöromusküler	23 (57,5)
Genetik	5 (12,5)
Solunum	4 (10)
Kardiyak	2 (5)
Nefrolojik	2 (5)
İmmunolojik	1 (2,5)
Yok	3 (7,5)
Giriş tanısı (n/%)	
Solunum yetmezliği	19 (39,5)
Sepsis/septik şok	15 (31,2)
Status epileptikus	10 (20,8)
Postresüsitasyon	2 (4,1)
Travma	2 (4,1)
Trakeostomili hasta (n/%)	16 (40)
İmmunsuprese hasta (n/%)	6 (15)
Tekrarlayan hastane yatışı olan hasta (n/%)	24 (60)
Son 3 ayda antibiyotik kullanımı (%)	
Var	100
Sefalosporin	73
Karbapenem	21
Aminoglikozit	6
Çocuk yoğun bakım yatış günü (ortanca,min-max)	21 (4-65)
Eksitus (n)	4 (10)

**Şekil 1.** Üretilen çoklu ilaç dirençli gram negatif bakteriler

Tablo 2. Çoklu ilaç dirençli gram negatif enfeksiyonların klinik özellikleri

Enfeksiyon Tipi	Toplam sayı	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>A.baumannii</i>
VİP	20	7	-	6	7
SİYE	19	1	11	6	1
TBSYE	9	7	1	-	1
SVKİKAE	4	1	1	1	1
SHİE	34	9	6	10	9
Çoklu üremeler (farklı bölge)					
VİP+SİYE	2				
VİP+SVKİKAE	1	2	1	1	
VİP+SİYE+SVKİKAE	1			1	1
Çoklu üremeler (aynı bölge)					
VİP	2	2	-	2	-
SİYE	1	1		1	

VİP: Ventilator ilişkili pnömoni; SİYE: Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu;
TBSYE: Trakeostomiye bağlı solunum yolu enfeksiyonu; SVKİKAE: Santral venöz kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonu;
SHİE: Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon

Tablo 3. Üretilen gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç özelliği

	Meropenem	Seftazidim	Sefepim	Amikasin	Pip-Taz	TMP-SMX
<i>P.aeruginosa</i> n=16	S:5 (%31) R/I:11 (%69)	S:2 (%12,5) R/I:14 (%87,5)	S:2 (%12,5) R/I:14 (%87,5)	S:11 (%69) R/I:5 (%31)	S:2 (%12,5) R/I:14 (%87,5)	S:6 (%37,5) R/I:10 (%62,5)
<i>E.coli</i> n=13	S:13 (%100) R/I:0 (0)	S:1 (%7,5) R/I:12 (%92,5)	S:1 (%7,5) R/I:12 (%92,5)	S:6 (%46) R/I:7 (%54)	S:1 (%7,5) R/I:12 (%92,5)	S:2 (%15,5) R/I:11 (%84,5)
<i>K.pneumonia</i> n=13	S:9 (%69) R/I:4 (%31)	S:1 (%7,5) R/I:12 (%92,5)	S:0 (0) R/I:13 (%100)	S:6 (%46) R/I:7 (%54)	S:1 (%7,5) R/I:12 (%92,5)	S:6 (%46) R/I:7 (%54)
<i>A.baumannii</i> n=10	S:0 (0) R/I:10 (%100)	S:0 (0) R/I:10 (%100)	S:0 (0) R/I:10 (%100)	S:0 (0) R/I:10 (%100)	S:0 (0) R/I:10 (%100)	S:4 (%40) R/I:6 (%60)

S: Duyarlı; R: Dirençli; I: Orta duyarlı; Pip-taz: Piperasilin-Tazobaktam; TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoksazol

Tartışma

Gram negatif bakteriyel patojenlere antimikrobiyal direncin artması, tedavide kısıtlı seçeneklerin olması, antibiyotik direncinde lokal ve bölgesel değişkenlik nedeniyle, optimum antibiyotik kullanımı ve hasta sonuçları için her ünitenin kendi sürveyansını izlemesi ve değerlendirmesi çok önemlidir [1-10].

Bir devlet hastanesi üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesi olan servismizde yaptığımız 2,5 yıllık bu çalışmada, tespit edilen toplam 168 gram negatif gram negatif üremenin yaklaşık %30'u ÇİD idi. En sık saptanan ÇİD gram negatif patojenler *P.aeruginosa*, *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *A.baumannii*, en sık enfeksiyon tipi ise VİP idi. Ülkemizde bir üniversite hastanesinde çocuk hastalarda gram negatif enfeksiyonların

değerlendirildiği bir çalışmada, ÇİD vakalarının %38'i olup çalışmamızda aynı 4 etken en sık olarak bildirilmiştir [2]. Durdu ve ark'nın [1] İstanbul'da erişkin yoğun bakım ünitelerinde gram negatif enfeksiyonları değerlendirdiği çok merkezli çalışmada, yine en sık *A.baumannii*, *Klebsiella türleri*, *P.aeruginosa* ve *E.coli* saptanmıştır. Ülkemiz ve Mısır'dan çocuk yoğun bakım servisinde gram negatif enfeksiyonların değerlendirildiği iki çalışma da aynı etkenler ve VİP bizim çalışmamızdaki gibi en sık olarak belirtilmiştir [16, 17].

Çalışmamızda en sık saptanan patojen *P.aeruginosa*'da meropenem direnci %69, piperasilin-tazobaktam ve seftazidim direnci %87,5 iken, en duyarlı olduğu antimikrobiyal ajan amikasin idi (%69). *A.baumannii* tüm suşları meropenem dirençli iken, *E.coli*'de meropenem

direnci saptanmadı. ÇİD bu izolatların hiçbirinde kolistin direnci görülmedi. En sık VIP etkenleri de *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* idi. Ülkemizde üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinde yapılan bir çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde VIP etkenleri en sık *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* olarak saptanmış ve *P.aeruginosa*'da meropenem direnci %65, piperasilin-tazobaktam direnci %76 bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızdan farklı olarak amikasin direnci daha yüksek (%65) bildirilmiştir. Yine tüm suşlar kolistin duyarlı olmakla birlikte, meropenem direnci en yüksek etken *A.baumannii* olarak belirtilmiştir (%93) [6]. Ülkemizde erişkin yoğun bakımda yapılan bir çalışmada ise en sık VIP etkenleri aynı, *P.aeruginosa*'da imipenem ve seftazidime yüksek direnç, en duyarlı antimikrobiyal ajan amikasin olarak bildirilmiştir [18]. Almanya yoğun bakım ünitelerinde ÇİD gram negatif patojenlerde karbapenem direncinin değerlendirildiği çok merkezli çalışmada, en sık saptanan üç patojen de aynı olup, karbapenem direnci toplamda %16 bulunmuştur. Antimikrobiyal direnç oranları direkt karşılaştırılabilir olmasa da Avrupa'daki direnç oranlarının ülkemizdeki değerlere göre oldukça düşük olduğu görülmüştür [19].

Çalışma süresince değerlendirilen hastaların %90'ından fazlasının kronik bir hastalığı mevcuttu. En sık altta yatan hastalık nörolojik/nöromusküler hastalığı ve hastaların %40'ı trakeostomili idi. Tekrarlayan hastane yatışlarının sık görüldüğü trakeostomili hasta grubunda, bunun en önemli nedeni *P.aeruginosa*'ya bağlı TBSYE idi. Russell ve ark.'nın [20, 21] Amerika'da çocuk yoğun bakım ünitelerinde yaptığı çok merkezli çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu olarak trakeostomili çocuklarda en sık yatış nedeninin bakteriyel TBSYE olduğu, tekrarlayan yatışlarda en sık tespit edilen bakterinin *P. aeruginosa* ve en sık komorbiditenin de nöromusküler hastalığı olduğu bildirilmiştir. Trakeostomili hastaların yatışlarında *P.aeruginosa*'ya karşı ampirik başlanan antibiyotik tedavilerinin dirençli organizmaların artışında etkili olabileceği belirtilmiştir [21]. Fakat, biz trakeostomi varlığı ile karbapenem direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Ayrıca TBSYE tanım ve yönetiminin kanıta dayalı rehberlerde bulunmaması, bu özellikli hasta grubunun sonuçlarını kötü yönde etkilediğini düşünmekteyiz.

Daha önce karbapenem kullanımının VIP haricindeki karbapenem dirençli gram negatif enfeksiyonların gelişiminde önemli faktör olduğu bildirilmiştir [22]. Çalışmamızda vakaların hepsi son 3 ayda antibiyotik kullanmıştı ve bunların %33'ü karbapenem idi. Fakat son 3 ayda kullanılan antibiyotik tipi ile karbapenem direnci arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu sonucun çalışmamızda solunum yolu enfeksiyonlarının diğer enfeksiyonlardan daha yüksek oranda görülmesi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılıkları geriyedönük ve tek merkezli bir çalışma olmasıyla birlikte, son dönemde ÇİD bakterilerin sınıflandırılmasında kullanılan ve bu yüksek antimikrobiyal dirence sahip bakterilerin sürveyansının doğru şekilde karşılaştırılabilmesini sağlayan terminolojinin (pan-drug rezistan, ekstrem drug rezistan) çalışmamızda kullanılamamasıdır.

Sonuç olarak, yoğun bakımlarda ÇİD gram negatif bakteri enfeksiyonları giderek artmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinin hem bölgesel hem de ülke genelinde çok merkezli çalışmalarla verilerini paylaşması, kısıtlı tedavi seçeneğinin olduğu dirençli enfeksiyonların kontrolünde ve önlenmesinde çok kıymetli olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Durdu B, Kritsotakis EI, Lee ACK, et al. Temporal trends and patterns in antimicrobial-resistant gram-negative bacteria implicated in intensive care unit-acquired infections: a cohort-based surveillance study in Istanbul, Turkey. *J Glob Antimicrob Resist* 2018;14:190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.04.015>
2. Aykac K, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, et al. Current epidemiology of resistance among gram-negative bacilli in paediatric patients in Turkey. *J Glob Antimicrob Resist* 2017;11:140-144. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.07.018>
3. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 2014;58:1439-1448. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu069>
4. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:736-755. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x>

5. Thiébaud AC, Arlet G, Andremont A, et al. Variability of intestinal colonization with third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae and antibiotic use in intensive care units. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1525-1536. <https://doi.org/10.1093/jac/dks072>
 6. Celiloğlu C, Tolunay O, Çelik T, Sucu A, Yurtçu E, Celik U. Çocuk yoğun bakım ünitesindeki hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *J Pediatr Inf* 2017;11:129-134. <https://doi.org/10.5578/ced.64028>
 7. Jordan Garcia I, Esteban Torné E, Bustinza Arriortua A, et al. Trends in nosocomial infections and multidrug-resistant microorganisms in Spanish pediatric intensive care units. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016;34:286-292. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.07.010>
 8. World Health Organization. 2017. Antimicrobial resistance-global report on surveillance. Available at www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en. Accessed January 02, 2020
 9. Araujo da Silva AR, Henriques CT, Werneck LS. Health care associated infections by multidrug resistant organisms in pediatric intensive care: analysis of four years. *Int J Infect Control* 2014;10:1-7. <https://doi.org/10.3396/ijic.v10i3.12287>
 10. Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent JL. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care* 2016;20:136. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>
 11. Sehulster L, Chinn RYW, Arduino MJ, et al. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the healthcare infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Available at: <http://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/environmental/index.html>. Accessed July 2019
 12. Winn W, Allen S, Janda W, et al. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
 13. Russell CJ, Mack WJ, Schragger SM, Wu S. Care variations and outcomes for children hospitalized with bacterial tracheostomy associated respiratory infections. *Hosp Pediatr* 2017;7:16-23. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2016-0104>
 14. CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting, Available from: http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf. Accessed January 2013
 15. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
 16. Atay G, Kara M, Sütçü M, et al. Resistant gram-negative infections in a pediatric intensive care unit: a retrospective study in a tertiary care center. *Turk Pediatri Ars* 2019;54:105-112. <https://doi.org/10.14744/TurkPediatriArs.2019.00086>
 17. El Nawawy A, Ashraf GA, Antonios MAM, Meheissen MA, El Alfy MMR. Incidence of multidrug-resistant organism among children admitted to pediatric intensive care unit in a developing country. *Microb Drug Resist* 2018;24:1198-1206. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0414>
 18. Naldan ME, Coşkun MV, Ünal O, Karaşahin Ö, Vural MK. Yoğun bakım kliniklerinde yatan hastalardan izole edilen gram negatif basillerin değerlendirilmesi. *J Turk Soc Intens Care* 2017;15:117-123. <https://doi.org/10.4274/tybd.15238>
 19. Maechler F, Peña Diaz LA, Schröder C, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. Prevalence of carbapenem-resistant organisms and other Gram-negative MDRO in German ICUs: first results from the national nosocomial infection surveillance system (KISS). *Infection* 2015;43:163-168. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0701-6>
 20. Russell CJ, Thurm C, Hall M, Simon TD, Neely MN, Berry JG. Risk factors for hospitalizations due to bacterial respiratory tract infections after tracheotomy. *Pediatr Pulmonol* 2018;53:349-357. <https://doi.org/10.1002/ppul.23938>
 21. Russell CJ, Mack WJ, Schragger SM, Wu S. Care variations and outcomes for children hospitalized with bacterial tracheostomy-associated respiratory infections. *Hosp Pediatr* 2017;7:16-23. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2016-0104>
 22. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2013;39:1253-1261. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2914-z>
- Teşekkür:** Bu çalışmaya katkılarından dolayı hocalarımız Prof. Dr. Murat Anıl ve Prof. Dr. Ayşe Berna Anıl'a, D.D.H Mikrobiyoloji uzmanı Dr. Havva Kaya'ya, Enfeksiyon Kontrol Komitesi hemşiresi Eylem Menemencioğlu ve D.D.H çocuk yoğun bakım ünitesi hemşirelerine teşekkürü borç biliriz.
- Etik onayı:** Bu çalışma için etik kurul onayı, İzmir Demokrasi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (tarih/karar no:2019/06-02).
- Yazarların makaleye olan katkıları**
- F.K. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. F.K ve D.Ş.O teoriyi geliştirmiş

ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini F.K yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü F.K tarafından yazılmış, D.Ş.O gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Hemifasiyal spazmlı hastalarda nörogörüntüleme bulguları

Magnetic resonance imaging in patients with hemifacial spasm

Eylem Özaydın Göksu, Fatma Genç, Burcu Yüksel

Gönderilme tarihi:11.02.2020

Kabul tarihi:22.05.2020

Özet

Amaç: Hemifasiyal spazm (HFS), fasiyal sinir tarafından innerve edilen kasların tektarafli, istemsiz tonik ve klinik kasılmaları ile karakterize kronik bir hastalıktır. HFS'nin en yaygın nedeni sinirin giriş ve/veya çıkış bölgesinde sıkıştıran ektatik veya anormal bir kan damarıdır. Bu çalışmada HFS hastalarında beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi hareket bozuklukları polikliniği'nde takip edilen primer HFS'li 52 hasta çalışmaya dahil edildi. demografik değişkenler ve 1.5 tesla MR ile beyin MRG bulguları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 52 hasta katıldı. Otuz altısı (% 69,2) kadın, 16'sı erkekti ve yaş ortalaması 59,5 ± 1,07 idi. Hastalık süresi 5 yıld (min: 1, maks: 35). Hastaların % 52.9'da semptomlar sol tarafta idi. Hastaların yarısında (% 50, n: 26) hipertansiyon vardı. Yirmi sekiz hastada (% 53.8) normal MRG, 20 (38.5) hastada periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri, 1 (% 1.9) hastada periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri ve atrofi, 1 (% 1.9) hastada ensefalomalazi ve 2 (% 3.8) hastada beyin MRG'de baziler arter dolikoektazi vardı. Yirmi dokuz hastaya beyin MR anjiyografi (MRA) yapıldı ve 2 hasta baziler arter dolikoektazisi vardı.

Sonuç: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada tüm hastaların beyin MRI'si vardı, ancak tüm hastalarda MRA yoktu. Bu nedenle, nörovasküler anatomi yeterince vizualize edilemedi. Ancak 4 hastada baziler arter dolikoektazisi olduğu saptandı. Daha ileri nörogörüntüleme yöntemleri kullanılarak daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hemifasiyal spazm, fasiyal sinir, manyetikrezonans görüntüleme.

Özaydın Göksu E, Genç F, Yüksel B. Hemifasiyal spazmlı hastalarda nörogörüntüleme bulguları. Pam Tıp Derg 2020;13:555-560.

Abstract

Purpose: Hemifacial spasm (HFS) is a chronic disease that is characterized by involuntary tonic and clonic contractions of the muscles innervated by the ipsilateral facial nerve. The most common cause for HFS is an ectatic or aberrant blood vessel which compresses the entry/exit zone of the nerve. In this study, we aimed to evaluate brain magnetic resonance imaging (MRI) findings in HFS patients.

Materials and methods: Fifty-two patients with primary HFS who were followed up in Antalya Training and Research Hospital's movement disorders outpatient clinic were included to the study. Demographic variables and brain MRI findings with 1.5-tesla MRI were examined retrospectively.

Results: Fifty-two patients were participated to the study. Thirty-six (69.2%) were female and 16 were male with a mean age of 59.5±1.07. The duration of the disease was 5 years (min:1 max:35). 52.9% of the patients had left-sided symptoms. Half of the patients (50%, n:26) had hypertension. Twenty-eight patients (53.8%) had normal MRI, 20 (38.5) had periventricular white matter hyperintensities, 1(1.9%) patient had periventricular white matter hyperintensities with atrophy, 1(1.9%) had encephalomalasia and 2 (3.8%) had basillary artery dolicoectasia on brain MRI. Twenty-nine patients had also brain MR angiography (MRA) and 2 patients had basillary artery dolicoectasia other than the 2 patients.

Conclusion: We conducted this study retrospectively. All patients had brain MRI, however some didn't have MRA. Thus, we couldn't visualize the neurovascular anatomy adequately. But we show that 4 patients had basillary artery dolicoectasia. Prospective studies with advanced imaging techniques including more patients are needed.

Key words: Hemifacial spasm, facial nerve, neuroimaging.

Ozaydin Goksu E, Genc F, Yuksel B. Magnetic resonance imaging in patients with hemifacial spasm. Pam Med J 2020;13:555-560.

Eylem Özaydın Göksu, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye, e-posta: eylemozaydin@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8851-3094) (Sorumlu Yazar)

Fatma Genç, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye, e-posta: sanivardr@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-6062-3694)

Burcu Yüksel, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof.Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: dr.burcuy@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-3976-5564)

Giriş

Hemifasiyal spazm (HFS), fasiyal sinir innervasyonlu kaslarda, genellikle tek taraflı, istemsiz, aritmik, ağrısız, tonik veya klonik intermittant spazmların olduğu ve hastanın günlük yaşamını olumsuz olarak etkileyen nondistonik hiperkinetik bir hareket bozukluğudur. Genellikle periorbital bölgeden başlar ve yavaş yavaş yüzün alt kısmına yayılır [1-4].

Prevelansı 100.000'de 7,4-14,5 arasında olup kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir [3]. Etiyolojisinde vasküler kompresyon (dolikoektazik baziler arter, ektazik anterior ve posterior serebellar arter, venöz anjiyom, anevrizmalar, fistüller), multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar, daha önce geçirilmiş Bell'in felci, posterior fossanın yapısal anomalileri (Chiari malformasyonu), enfeksiyonlar (otitis, menenjit), serebellopontin köşesinin tümörleri (akustik nörinom, menenjiyom), parotis tümörleri, periferik inflamasyon ve inme (beyin sapı) sayılabilir [3].

HFS'nin altta yatan hastalıklardan kaynaklanan sınırlı sayıda vaka dışında, fasiyal sinirin kök çıkış bölgesinin (REZ) vasküler kompresyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır [5-7]. Bu basının HFS'ye yol açmasını sağlayan birkaç teori öne sürülmüştür. İlk hipotez; komşu nöronlar arasında oluşan impulsların efüntik transmisyonu sonucu anormal ateşlenmeye yol açması, ikinci hipotez ise; sinirin periferik lezyonlarından irritatif geribildirim sonucu fasiyal motor nükleusun hipereksitabilitesi sonucunda hemifasiyal spazmın oluşabileceğidir [1]. Hastaların çoğunda herhangi bir etyoloji saptanamaz.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sekonder etiyolojiyi dışlamak ve nörovasküler yapıyı araştırmak amacıyla önemli bir araç haline gelmiştir [8].

Biz de bu çalışmada HFS tanısı alan olgularda retrospektif olarak MRG bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde takipli klinik öykü ve fizik muayene bulgularına göre HFS tanısı alan ve botulinum

toksin tedavisi uygulanan hastalar geriye dönük incelendi. Sekonder nedenleri olan ve herhangi bir görüntülemesi olmayan hastalar dışlandı. MRG bulgularına ulaşılan toplam 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, hastalık süreleri, semptomun tarafı ve MRG bulguları kayıt edildi. 1,5-tesla kranial MR ile çekilen görüntülerden T1 ve T2 ağırlıklı aksiyal, T2 ağırlıklı koronal ve sagittal kesitler retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamından bilgilendirilmiş onam formu alınmış ve çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 52 hastanın 36 (%69,2)'sı kadın ve 16 (%30,8)'sı erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 59,5±1,07 idi. Hastalık süresi ortalama 5 yıl (min:1, maks:35 yıl) idi. Hastaların %52,9'ünde semptomlar sol tarafta lokalize idi. Hastaların yarısının (%50, n:26) hipertansiyonu (HT) vardı. HT sonrası en sık gözlenen hastalıklar; sırasıyla diyabetes mellitus (7 hasta), Parkinson hastalığı (3 hasta), geçirilmiş serebrovasküler hastalık (3 hasta), koroner arter hastalığı (3 hasta), hiperlipidemi (2 hasta) gözlemlendi (Tablo 1).

Konvansiyonel MRG bulguları incelendiğinde; hastaların 28 (%53,8)'sinde MRG normal iken, 20 (%38,5)'sinde perivenriküler ak madde hiperintensileri, 1 (%1,9)'inde periventriküler ak madde hiperintensilerine eşlik eden serebral atrofi, 1 (%1,9)'inde ensefalomalazik alan, 2 (%3,8)'sinde dolikoektazik baziler arter trasesi saptandı. Hastaların 29'unun MR anjiyosu vardı ve MRG'de tespit edilenlerle birlikte toplam 4 hastada baziler arterde dolikoektazik genişleme saptandı (Tablo 2).

Tartışma

Klonik HFS, fasiyal sinir boyunca herhangi bir lezyona ikincil olarak kendini gösterebilmesine karşın bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen 52 HFS olgusunun hepsinde sekonder nedenler ekarte edilmiş ve hastaların çekilen MRG bulguları değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastaların demografik özellikler

	Hasta sayısı
Cinsiyet	
Kadın	36
Erkek	16
Taraf:	
Sağ	24
Sol	28
Hipertansiyon	26
Diyabetes mellitus	7
Hiperlipidemi	2
Geçirilmiş Serebrovasküler hastalık	3
Koroner arter hastalığı	3
Parkinson hastalığı	3

Tablo 2. Tüm hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları

MRG bulguları	Hasta sayısı
Normal	28
Periventriküler hiperintens lezyonlar	20
Periventriküler hiperintens lezyonlar ve atrofi	1
Ensefalomalazik alan	1
Dolikoektazi	2

Daha önce yapılan vaka kontrol çalışmaları, primer HFS'in arteriyel hipertansiyon ile ilişkili olabileceğini öne sürse de bu iki durum arasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir [9-10]. Primer hemifasiyal spazm giderek fasiyal sinirin nörovasküler kompresyonuna bağlanır, Birkaç çalışmada IX ve X. kranial sinirlerin ventrolateral medulla (VLM) kök giriş bölgesinde sıkışmasının hipertansiyona neden olabileceği gösterilmiştir. Hemifasiyal spazm ile hipertansiyon, 60 yaş altında yaşlı bireylere göre belirgin şekilde daha yüksek saptanmıştır [11]. Bizim çalışmamızda da hastaların yarısında hipertansiyon mevcuttu ve hasta yaş ortalamamız da 60 yaşın altında idi. Tan ve ark.'nın [12] 2003'te yaptıkları çalışmada fasiyal sinirin nörovasküler kompresyonu hipertansif ve hipertansif olmayan HFS'de 41'inin 39'unda (%95,1) ve 55'inin 51'inde (%92,7) gösterilmiştir.

Yaptığımız bu retrospektif çalışmada belirgin nörovasküler kompresyon gösterilememiş olsa da basiller arter dolikoektazisi saptanan 4 hastanın 2'i hipertansif gruptayken 2'i de hipertansif olmayan grupta gözlemlendi.

Parkinson hastalarında (PH) anormal beyin sapı fonksiyonunun HFS oluşumuna katkıda bulunduğu varsayılır. HFS ve PH'nin patolojik temeli farklı olmasına karşın, PH'nin HFS oluşumu üzerinde kolaylaştırıcı bir etkiye sahip olduğu iddia edilmektedir [13]. Bizim çalışmamızda 52 hastanın 3'ünde PH eşlik etmekteydi. İki hastanın sadece MRG bulguları varken 1 hastanın MRA görüntüleri mevcuttu. 3 hastada da dolikoektazi saptanmamıştı. Bu hastalarda PH'nin HFS gelişimi için kolaylaştırıcı etkisinden bahsedebilmek için detaylı vasküler görüntülemeye ihtiyaç duyulmaktadır.

Ulaşılan 52 hastanın MRG'leri değerlendirildiğinde; hastaların %51,9'unda MRG normaldi. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada 20 hastada T2 kesitlerinde periventriküler ak madde hiperintensiteleri tespit edildi. Ak madde hiperintensiteleri (WMH'ler) ve gizli beyin enfarktuları, vasküler beyin hasarının en çok çalışılan MRG belirteçleri arasındadır [14]. Çok sayıda çalışma, WMH'lerin kronik iskemiden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu lezyonların insidansı nüfusun yaşlanması ve görüntüleme teknolojisinin gelişmesiyle yaşlı bireylerde giderek artmıştır [15].

Daha önceki yapılan çalışmalarda T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan ak madde lezyonlarının HFS ve diğer nörolojik bozuklukları olan hastalarda sıklıkla bulunduğunu ancak bu durumun HFS ile ilgisiz olduğu gösterilmiştir [16].

Bu lezyonların daha çok orta ileri yaşta görülmesi nedeni ile yaş ortalaması 59 olan hasta grubumuzda bu durumun rastlantısal olarak HFS'a eşlik ettiği kanısındayız.

Sekonder HFS'ın büyük çoğunluğu basittir ve bir veya daha fazla nörovasküler kompresyon ile ilişkilidir. Mikrovasküler dekompresyon HFS'de oldukça etkilidir ve semptomlar ameliyattan sonra vakaların %90-95'inde kaybolur. Sekonder etiyojijiyi dışlamak ve nörovasküler kompresyonu araştırmak ve karakterize etmek amacıyla MRG önemli bir araç haline gelmiştir [8]. MRG, beyin sapı dışındaki fasiyal sinirin yüksek çözünürlüklü anatomik detaylarını sağlar. Görüntüleme verileri her zaman klinik semptomlar dikkate alınarak yorumlanmalıdır, çünkü asemptomatik olgularda da nörovasküler ilişkiler görülebilir. Çoğu asemptomatik nörovasküler temas sinir indentasyonu ile ilişkili değildir; ancak kök çıkış bölgesinden belli bir mesafeden dolikoektazik vertebral arterlerle fasiyal sinir seyrinin yer değiştirmesi bazen asemptomatik kişilerde görülebilir [8].

Fasiyal sinirin etrafındaki damar (lar) tarafından sıkıştırılması, birincil HFS'nin ana nedenidir. HFS'ye yol açan nadir görülen nörovasküler kompresyonun nedenleri arasında gelişimsel venöz anomaliler, arteriyovenöz malformasyonlar, dural arteriyovenöz fistüller, arteriyel anevrizmalar ve vertebral arterin diseksiyon anevrizmaları bulunur [17].Fasiyal

sinirin REZ'sindeki damarlar semptomatik sinir basısı da oluşturabilir [18]. Olguların büyük çoğunluğunda, nörovasküler kompresyonun yeri, beyin sapından ilk birkaç milimetreyi temsil eden REZ'dedir. Bu alan MRG'de her zaman koronal görüntümler de dahil olmak üzere yüksek çözünürlüklü görüntülerle dikkatle araştırılmalıdır. Ancak MRG incelemesinin sınırlamaları vardır. Fasiyal sinirin çok yakın kısmını keşfetmek için koronal görüntümler yapılmazsa nörovasküler kompresyon göz ardı edilebilir [8]. Bizim çalışmamızda MRG'de 2 hastada dolikoektazik arter yapısı gözlenmesine karşın MRAnjiografisi olan 29 hastanın 4 tanesinde toritiosite gösterilmiş ancak hastaların hiçbirinde vasküler bası tespit edilmemiştir. Bu 4 hastada saptanan dolikoektazi 2 hastanın MRG de tespit edilmiş ancak diğer 2 hastada MRG normal olarak değerlendirilmiştir. MRA basiller arter çapını değerlendirmede diğer kesitsel yöntemlere göre daha üstündür [19]. Bu nedenle MRG'nin MRA ile birlikte çekilmesinin daha uygun olacağı kanısındayız.

Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde başka bir çalışmada sol tarafın tutulumu sağdan biraz daha fazla görülmüştür. Bu sol taraftaki baskınlık vertebrobasiler arteriyel sistemin sol tarafındaki vasküler anomalilerin prevalansının yüksek olmasına atfedilmiştir [20].

Fasiyal sinirin vasküler kompresyonunun HFS'ye yol açabileceği teorisi, cerrahi sırasında doğrudan görüntüleme, vasküler dekompresyona semptomatik yanıt, nöropatolojik ve nörofizyolojik bulgular ile desteklenmiştir [16]. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda nörovasküler kompresyonu ayırt etmek, dolikoektazik arteri BOS, sinir ve vasküler yapılar arasında iyi bir kontrast farkı oluşturarak daha iyi değerlendirmek için 3D-CISS MRG kullanılmıştır [6, 18, 21]. T2 ağırlıklı, 3D TOF MRA ve kontrastlı T1 sekansları dahil olmak üzere yüksek çözünürlüklü MRG, günümüzde birincil HFS tanısı için zorunludur ve fasiyal sinirdeki NVC'leri tespit etmek için çok etkilidir [8]. Retrospektif olarak yaptığımız bizim çalışmamızda ise rutin konvansiyonel MRG teknikleri kullanıldığı ve tüm hastalarda MRA görüntülemeleri olmadığı için nörovasküler anatomiye yeterli vizualize edememiş olabiliriz.

Daha ileri nörogörüntüleme yöntemleri kullanılarak daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarların herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Gündüz A, Bölükbaşı F, Adatepe NU. Hemifasiyal spazmda duyuşal hile: bir olgu sunumu. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2010;13:36-39.
2. Ohta M, Kobayashi M, Terano N, et al. Does arteriosclerosis contribute to hemifacial spasm? *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:181-187. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2628-9>
3. Gözke E, Aktan Z, Taşdemir SS, Toz HT, Ak PD, Anıl BS. Cranial MRI findings in patients with hemifacial spasm. *Boğaziçi Tıp Dergisi* 2017;4:1-3. <https://doi.org/10.15659/bogazicitip.17.02.656>
4. Pellegrini M, Schiavi C, Taroni L, et al. Ocular surface status in patients with hemifacial spasm under long-lasting treatment with botulinum a toxin: a comparative fellow eye study. *Indian J Ophthalmol* 2019;67:1405-1409. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_41_19
5. Donahue JH, Ornan DA, Mukherjee S. Imaging of vascular compression syndromes. *Radiol Clin North Am* 2017;55:123-138. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.08.001>
6. Jia JM, Guo H, Huo WJ, et al. Preoperative evaluation of patients with hemifacial spasm by three-dimensional time-of-flight (3D-TOF) and three-dimensional constructive interference in steady state (3D-CISS) Sequence. *Clin Neuroradiol* 2016;26:431-438. <https://doi.org/10.1007/s00062-015-0382-2>
7. Sekula RF Jr, Frederickson AM, Branstetter BF 4th, et al. Thin-slice T2 MRI imaging predicts vascular pathology in hemifacial spasm: a case-control study. *Mov Disord* 2014;29:1299-1303. <https://doi.org/10.1002/mds.25947>
8. Hermier, M. Imaging of hemifacial spasm. *Neurochirurgie* 2018;64:117-123. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2018.01.005>
9. Oliveira LD, Cardoso F, Vargas AP. Hemifacial spasm and arterial hypertension. *Mov Disord* 1999;14:832-835.
10. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case-control study. *Neurology* 2000;54:1198-2000. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.5.1198>
11. Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. Influence of age on the association between primary hemifacial spasm and arterial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:979-981. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.979>
12. Tan EK, Chan LL, Lum SY, et al. Is hypertension associated with hemifacial spasm? *Neurology* 2003;60:343-344. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000042786.28267.b2>
13. Miwa H, Yoritaka A, Mizuno Y. Hemifacial spasm in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1999;14:358-359. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199903\)14:2<358::aid-mds1026>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199903)14:2<358::aid-mds1026>3.0.co;2-n)
14. Kaffashian S, Tzourio C, Zhu YC, Mazoyer B, Debette S. Differential effect of white-matter lesions and covert brain infarcts on the risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2016;47:1923-1925. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012734>
15. Lin J, Wang D, Lan L, Fa Y. Multiple factors involved in the pathogenesis of white matter lesions. *Hindawi BioMed Research International* 2017;9372050:9. <https://doi.org/10.1155/2017/9372050>
16. Adler CH, Zimmerman RA, Savino PJ, et al. Hemifacial spasm: evaluation by magnetic resonance imaging and magnetic resonance tomographic angiography. *An Neurol* 1992;32:502-506. <https://doi.org/10.1002/ana.410320404>
17. Han IB, Chang JH, Chang JW, Huh R, Chung SS. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. *Neurosurgery* 2009;65:130-137. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000348548.62440.42>
18. Naraghi R, Tanrikulu L, Troeschler Weber R, et al. Classification of neurovascular compression in typical hemifacial spasm: three-dimensional visualization of the facial and the vestibulocochlear nerves. *J Neurosurg* 2007;107:1154-1163. <https://doi.org/10.3171/JNS-07/12/1154>
19. Aichner FT, Felber SR, Birbamer GG, Posch A. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography of vertebrobasilar dolichoectasia. *Cerebrovascular Diseases* 1993;3:280-284. <https://doi.org/10.1159/000108716>
20. Pandey S, Jain S. Clinical features and response to botulinum toxin in primary and secondary hemifacial spasm. *Neurol India* 2018;66:1036-1042. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.236959>
21. Chan LL, Lee E, Fook Chong S, Tan EK. Case control MR-CISS and 3D TOF MRA imaging study of medullary compression and hypertension in hemifacial spasm. *Mov Disord* 2008;23:1820-1824. <https://doi.org/10.1002/mds.22034>

Bu çalışmanın ön verileri 12-15 Eylül 2019 tarihleri arasında düzenlenen 10. Haseki Tıp Günlerinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Etik onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 02.03.2020 tarih ve 4/2 sayılı yazısı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

F.G. ve E.Ö.G. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.G. ve E.Ö.G. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini E.Ö.G. ve B.Y. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü E.Ö.G tarafından yazılmış, F.G. ve B.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Spina bifidalı çocukların yaşam kalitesi üzerine temiz aralıklı kateterizasyonun etkisi

The effects of clean intermittent catheterisation use on quality of life of children with spina bifida

Abdullah Erdem Arıkan, Cengiz Candan

Gönderilme tarihi:27.04.2020

Kabul tarihi:24.05.2020

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, spina bifidalı çocuk ve ergenlerin yaşam kalitesi üzerine üriner inkontinans ve temiz aralıklı kateterizasyonun etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Spina bifida tanılı 7-17 yaş aralığındaki 98 hasta (52 erkek) çalışmaya katıldı. Hastaların yaş, kontinans ve hastalığa özgü verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Hastalar üç yaş grubuna ayrıldılar; Grup 1: 6-7 yaş, Grup 2: 8-12 yaş ve Grup 3: 13-17 yaş. Katılan hastalardan KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeği ile birlikte spina bifida modülünü de doldurmaları istendi.

Bulgular: Yetmiş dokuz çocuk temiz aralıklı kateterizasyon yapıyordu. Temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan ergenlerde (grup 3) genel hayat kalitesinin fiziksel iyilik, emosyonel iyilik, özsaygı ve hastalık algısı alt boyutlarında temiz aralıklı kateterizasyon yapmayan ergenler ile karşılaştırıldığında daha düşük skorlar bulundu. Temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan ve uygulamayan diğer yaş gruplarındaki çocuklar arasında ise hiç bir alt grup için anlamlı fark yoktu. Ayrıca spina bifida modülüne göre temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan ve uygulamayan gruplar arasında da anlamlı fark saptandı.

Sonuç: Bizim bulgularımıza göre daha küçük çocuklarda kontinans durumunun yaşam kalitesi üzerine etkili olmamasına karşın ergenlerdeki farklılık bu yaş grubunda baskın hale gelen sosyal hayat algısında gelişme ile ilişkili olabilir. Ayrıca spina bifida modülü ile ortaya konan aşikar fark bu hastalık grubunun değerlendirilmesinde hastalığa özgün anketlerin kullanılmasını görüşünü destekler.

Anahtar kelimeler: Spina bifida, inkontinans, yaşam kalitesi, çocuklar.

Arıkan AE, Candan C. Spina bifidalı çocukların yaşam kalitesi üzerine temiz aralıklı kateterizasyonun etkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:561-567.

Abstract

Purpose: The purpose of the study was to assess the effect of bladder incontinence and the practise of clean intermittent catheterisation on the quality of life of children and adolescents with spina bifida.

Materials and methods: Ninety-eight children (52 males) with spina bifida between 7 and 17 years were enrolled in the study. Data on continence, child age, and condition-specific variables were obtained by chart review. Pediatric spina bifida patients were divided into three age groups: Group 1: 6-7 years, Group 2: 8-12 years, and Group 3: 13-17 years. Participating children were asked to fill out the validated KINDL-R questionnaire, combined with specific spina bifida questions.

Results: Seventy-nine patients were using clean intermittent catheterization. Adolescents who performed clean intermittent catheterization (group 3) were found to have lower scores in several domains of general quality of life including physical wellbeing, emotional wellbeing, self-esteem and disease perception in comparison to those of adolescents who did not. None of the domains significantly differed in other age groups between children undergoing clean intermittant catheterization and those who did not. There was also significantly difference between total quality of life scores of the group performing clean intermittent catheterization and the group not performing clean intermittent catheterization according to KINDL-spina bifida module.

Conclusion: According to our findings, while quality of life may not be affected by continence status among young children with spina bifida, the difference in adolescents may be related to the development of social life perception and emotional factors that become prominent in adolescents. However, the apparent difference with the spina bifida module supports the use of disease-specific questionnaires for the evaluation of factors in this patient group.

Key words: Spina bifida, incontinence, quality of life, children.

Arıkan AE, Candan C. The effects of clean intermittent catheterisation use on quality of life of children with spina bifida. Pam Med J 2020;13:561-567.

Abdullah Erdem Arıkan, Uzm. Dr. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: 88.erdem@gmail.com (orcid.org/0000-0002-6686-5870)

Cengiz Candan, Doç. Dr. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: cengizcandan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9560-8304) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Spina bifida, embriyolojik dönemde omuriliğin gelişimi sırasında nöral tüpün tam olarak kapanmaması sonucu oluşan bir merkezi sinir sistemi anomalisidir. Dünya genelinde insidansı 1000 canlı doğumda yaklaşık 1 olarak bildirilmekle birlikte etnik ve coğrafi farklılıklar görülmektedir. Geçmişte oldukça yüksek mortalite ve morbidite oranları varken cerrahi ve tıbbi tedavi yöntemlerindeki gelişmeler hastaların sağkalım oranlarını ciddi ölçüde iyileştirmiştir [1].

Sağ kalım oranlarının ve yaşam süresinin artmasıyla birlikte spina bifida'lı hastaların yaşam kalitesine verilen önem artmıştır. Spina bifida'lı çocuklarda lökomotor ve duysal kusurların yanısıra, bağırsak ve mesane kontrol bozuklukları da günlük aktivitelerde önemli oranlarda kısıtlılığa yol açar ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler [2, 3]. Hastaların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri, rehabilitasyon programının düzenlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi açısından çok önemlidir. Spina bifida'lı çocuklar ve ergenler, diğer kronik hastalığı olan çocuklara göre de daha düşük bir yaşam kalitesine sahiptir. Ancak bu çocuklarda işlevsel durumu ve sağlık ile ilgili yaşam kalitesini değerlendirmek için geliştirilmiş sınırlı sayıda yöntem ve çalışma vardır. Değişik yöntemler ile yapılan çalışmaların sonuçları da oldukça çelişkilidir [1, 4].

Bu çalışmada, mesane kontrolünün sıklıkla bozulduğu spina bifida'lı hastalarda inkontinansın olumsuz etkilerini azaltmak için uygulanan temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) işleminin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

1. Hasta seçimi

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde izlenen ve Ocak-Aralık 2018 tarihleri arasında poliklinik izlemine gelen spina bifida tanılı hastalardan; 6-18 yaş arasında okuma-yazma bilen, anket sorularını anlayıp cevaplayabilecek yeterlilikte olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 98 hasta çalışma grubu olarak seçildi. Hasta ve ailelerine ayrıntılı bilgi verildikten sonra sakin ve sessiz bir ortamda

yeterli süre sağlanarak anketin tamamlanması sağlandı. Kognitif işlev bozukluğu olan hastalar ile yakın zamanda cerrahi girişim geçiren ve ek hastalıkları olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

2. Çocuklarda yaşam kalitesi ölçeği (KINDL-R)

Çocuklarda yaşam kalitesi ölçeğinin [Çocuklar için Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği, "KINDER Lebensqualitätsfragebogen, Children Quality of Life-Questionnaire" (KIND)], bedensel iyilik, duygusal iyilik, öz saygı, aile, arkadaş ve okul olmak üzere altı boyutu vardır. Her bir boyut 4 maddeden oluşmaktadır. Boyutlara ait puanlar bağımsız olarak hesaplanırken ayrıca bu altı boyutun bileşiminden oluşan toplam yaşam kalitesi puanı da elde edilmektedir. Maddelere verilen puanlar 1'den (asla) 5'e (daima) doğru sıralanmış Likert tipi ölçüm ile ölçeklendirilmiştir. Sorunun yazım biçimine göre olumsuz yönelimli maddeler tersine çevrilerek puanlanmıştır. Ayrıca her bir boyut için maddelere verilen puanların sayılması, 0-100 arasında ölçeklendirilecek şekilde dönüştürülmesi ve özetlenmesi ile puan hesabı yapılır. Çocuklarda yaşam kalitesi ölçeğinin farklı yaş grupları için düzenlenmiş üç sürümü vardır. Bunlar: 4-7 yaş çocuklar için Kiddy-KINDL (görüşmeci aracılığıyla yanıtların çocuktan alındığı sürüm), 8-12 yaş çocuklar için Kid-KINDL ve 13-16 yaş ergenler için Kiddo-KINDL'dir. Anket sorularının hepsi çocuklar tarafından doldurulmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarda Türkçe KINDL'in yaşam kalitesi ölçümünde geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [5].

3. KINDL-R spina bifida modülü (7-17 yaş)

Spina bifida hastalarına özel olarak oluşturulmuş 37 sorudan oluşan ayrı bir KINDL-R yaşam ölçeğidir. İlk 29 soru hastanın yaşam kalitesini değerlendiren sorulardan oluşmakta olup 1'den 5'e (hiç:1, nadiren:2, bazen:3, çoğu zaman:4, her zaman:5) doğru sıralanmış Likert tipi ölçüm ile ölçeklendirilmiştir. 30. ve 31. sorular hasta alt bezi kullanımı, 32. soru TAK uygulanması ile ilgili, son 5 soru ise hastanın doktoru ile ilgili görüşlerini bildirdiği sorulardan oluşmaktadır. Henüz Türkçe için geçerlilik ve güvenilirlik testleri tamamlanmamakla birlikte ön çalışmalar mevcuttur [6].

4. Bilgilendirilmiş onam ve etik kurul onayı

Çalışmamızda yer alan hastalar ve ailelerine çalışma hakkında bilgi verilerek onam alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak yürütülmüş ve çalışma hakkında bilgi verilerek onam alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.12.2018 tarih ve 2018/0490 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

5. İstatistiksel çözümlene

Çalışmanın tüm istatistiksel analizleri SPSS 24 (Statistical Package for Social Science, version 24) kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizi Ki kare bağımsızlık testi ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. *P* değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya yaşları 6-18 yaş arası olan 46 kız ve 52 erkek olmak üzere toplam 98 spina bifida tanılı hasta katılmıştır. Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması ve alt bezi kullanımı açısından kız ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

Temiz aralıklı kateterizasyon uygulanması ile yaşam kalitesi ölçeği arasındaki ilişki iki ayrı KINDL-R modülü uygulanarak incelenmiştir.

Bunlardan birincisi KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeği, ikincisi ise spina bifida hastalarına özel oluşturulmuş KINDL-R yaşam kalitesi ölçeğidir.

2. KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeği sonuçları

Yaş gruplarına göre KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeğinde TAK uygulanması ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki yaş gruplarına göre 3 kategoride incelenmiştir. On üç yaş ve üzeri grubun sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre TAK uygulayan ergenlerde KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeğinin 6 alt boyutundan bedensel iyilik hali, duygusal iyilik hali ve özsaygı alt boyutları ile hastalık algısı ölçeklerinde puanların TAK uygulamayan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Bununla birlikte KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeğinde herhangi bir alt boyut için 4-7 yaş arası ve 8-12 yaş arası çocukların yaşam kalitesinde TAK uygulamasına bağlı istatistiksel olarak herhangi anlamlı bir fark saptanmamıştır (veriler gösterilmemiştir).

3. KINDL-R spina bifida modülü sonuçları

Tüm yaş gruplarına uygulanan spina bifida hastalarına özel olarak hazırlanmış KINDL-R spina bifida modülünde TAK uygulayan hastalar ile uygulamayan hastaların yaşam kalitesi karşılaştırılmıştır. Hastaların yaşam kalitesi anketine verdikleri yanıtlar ve TAK uygulama durumuna göre ayrıntılı incelenmesi Tablo 3'de görülmektedir. Bunlar arasında 12 tekil maddede TAK yapan ve yapmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Temiz aralıklı kateterizasyon uygulayan hastaların genel ortalama değeri de TAK uygulamayan hastalardan anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p=0,012$).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	n (%)
Cinsiyet, Kız/Erkek,	46 (47)/52 (53)
Yaş, yıl	11,79±3,46
6-7 yaş	13 (%13,3)
8-12 yaş,	40 (%40,8)
>13 yaş,	45 (%45,9)
Lezyon seviyesi	
Lomber,	58 (%59,2)
Lumbosakral	19 (%19,4)
Sakral,	21 (%21,4)
Yürüyebilme	41 (%42)
Temiz aralıklı kateterizasyon, n (%)	79 (%80,6)
Alt bezi kullanımı,	64 (%65,3)

Tablo 2. KINDL-R genel yaşam kalitesi ölçeğinde 13 yaş ve üzeri çocuklarda temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Skala (madde sayısı)	TAK yapan hastalar (n:36)		TAK yapmayan hastalar (n:9)		p*
	Ortalama±SD	100'lük skala	Ortalama±SD	100'lük skala	
Bedensel İyilik Hali (4)	3,5±0,6	63,6±13,9	4,2±0,9	80,0±22,8	0,012
Duygusal İyilik Hali (4)	3,8±0,4	70,0±9,7	4,5±0,7	81,3±16,1	0,009
Özsaygı (4)	3,0±0,5	50,7±11,9	3,7±80,	68,1±20,9	0,007
Aile (4)	4,1±0,5	77,7±12,5	4,6±0,9	81,3±22,6	0,176
Arkadaş (4)	3,3±0,5	57,5±12,5	3,9±1,0	72,5±25,9	0,182
Okul (4)	3,5±0,4	63,2±10,9	3,9±0,9	72,5±21,5	0,166
Hastalık algısı (6)	3,5±0,4	63,2±10,1	4,1±0,8	77,1±20,3	0,026
Total (30)	3,6±0,4	63,8±8,9	4,0±0,8	75,9±20,2	0,059

Tablo 3. KINDL-R Spina bifida modülüne göre temiz aralıklı kateterizasyon uygulamasının yaşam kalitesi üzerine etkileri

Maddeler	TAK (+) n=79	TAK (-) n=19	p
1. Okul ya da mahalleden arkadaşlarım beni misafiriğe çağırır	3,0±1,1	3,5±1,3	0,072
2. Sağlık sorunlarım yüzünden diğer insanların benden çok fazla hoşlanmadıklarını hissediyorum	1,8±0,9	1,4±0,8	0,050
3. Görünüşümden memnunum	3,3±1,5	4,2±1,2	0,016
4. Başkalarının yardımına çok ihtiyacım oluyor	2,9±1,3	1,8±1,0	0,001
5. İnsanların bana yardım etmek zorunda kalması beni rahatsız ediyor	2,6±1,4	1,5±0,9	0,001
6. Fizyoterapi yapılması için çok istekliyim	3,1±1,3	2,3±1,6	0,028
7. Sağlık sorunlarım yüzünden evde sorunlar çıkıyor	1,5±0,9	1,5±1,3	0,340
8. Diğer çocuklar kadar iyi yürüyemediğim için kızgınım	2,1±1,4	1,6±1,2	0,145
9. Ağrım oluyor	1,8±0,9	1,8±1,2	0,814
10. Tekerlekli sandalyem/destek aletlerim yüzünden benimle dalga geçiyorlar	1,34±0,7	1,21±0,9	0,078
11. Sağlık sorunlarım yüzünden bana kız ya da erkek kardeşlerimden daha farklı muamele gösterildiğini düşünüyorum	1,4±0,9	1,6±1,1	0,427
12. Sağlık sorunlarımdan utanıyorum	1,6±0,9	1,2±0,6	0,030
13. Sağlık sorunlarım nedeniyle ailem bazı şeyleri yapmamı yasakladı	1,9±1,1	1,7±1,2	0,241
14. Ailemin benden çok fazla şey beklediğini düşünüyorum	1,8±1,2	2,0±1,4	0,725
15. Sağlık sorunlarım nedeniyle kendimden memnun değilim	2,3±1,2	1,6±1,3	0,012
16. Ailem bana hasta olduğum için özellikle iyi davranıyor	2,9±1,6	2,7±1,8	0,724
17. İnsanlar bir şeyler yaparken sağlık sorunlarımdan dolayı beni dışlıyorlar	1,5±0,9	1,5±1,0	0,685
18. Gelecekte sağlık sorunlarım nedeniyle bir iş sahibi olamamaktan korkuyorum	2,0±1,3	1,4±0,9	0,020
19. Sağlık sorunlarımın karşı cinsten bir arkadaşımın(sevgilimin) olmasını engelleyebileceğini düşünüyorum	1,8±1,0	1,7±1,2	0,461
20. Sağlık sorunlarım nedeniyle diğer insanlara bağımlı olduğumu hissediyorum	2,4±1,5	1,5±0,7	0,020
21. Duygularımı ailemden saklıyorum	1,9±1,2	2,0±1,2	0,680
22. Sağlık sorunlarım nedeniyle evdeki pek çok karar bana danışılarak verilir	2,1±1,4	2,1±1,4	0,984
23. Sağlık sorunları olmayan diğer çocukların yaptıkları şeyleri ben de yapabilirim	3,3±1,2	3,6±1,3	0,217
24. Sağlık sorunlarım nedeniyle okulda derslere dikkatimi veremiyorum	2,2±1,2	1,7±1,3	0,029
25. Sürekli ilaç almak zorunda olmak beni sıkıyor	3,2±1,3	2,3±1,6	0,012
26. Aldığım ilaçlardan dolayı kendimi hasta gibi hissediyorum	2,3±1,2	2,0±1,5	0,106
27. Zaman zaman ilaçlarımı alamıyorum	2,3±1,0	1,8±1,0	0,070
28. Tekerlekli sandalyem/destek aletlerim beni sinir ediyor	2,3±1,1	1,5±1,1	0,002
29. Benzer sorunları olan diğer çocuklarla daha sık görüşmek isterim	3,0±1,2	2,8±1,4	0,629
Toplam	2,3±0,5	2,0±0,6	0,012

Tartışma

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi bir hastalığın ya da tedavisinin hastada yarattığı etkinin algılanışı olarak tanımlanmaktadır. Yaşam kalitesi değerlendirilirken, bireye kendi yaşamı ile ilgili ne hissettiği sorulmakta ve bireyi tüm özellikleriyle bir bütün olarak ele alarak bireyin fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halini derecelendirmek amaçlanmaktadır [7]. Modern tedavi yöntemleri ile 1990'lı yıllardan sonra sağkalım oranlarının giderek arttığı spina bifida'lı hastalarda günümüzde yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik uygulamalar güncel hale gelmiştir [1, 4].

Sağlıklı bireyler ile yapılan karşılaştırmalarda spina bifida'lı hastaların genel olarak hayat kalitesindeki düşüklük birçok çalışma ile ortaya konulmuştur [4]. Günlük hayatı sınırlayan başlıca klinik problemler nörolojik sekelin şiddetine göre ortaya çıkan lökomotor işlevsel yetersizlikler ile mesane ve bağırsak işlevlerindeki bozukluklardır [1, 4]. Bizim çalışmamızda 13 yaşından küçük spina bifida'lı çocuklarda inkontinansın yaşam kalitesi üzerine etkisi bulunamadı. Buna karşılık ergenlik döneminde üriner inkontinansın ve TAK uygulamasının hastaların yaşam kalitesi üzerine kötüleştirici bir etkisi olduğunu saptadık.

Rendeli ve ark.'ı [8] 29 spina bifida hastasını değerlendirdiklerinde kontinans sorunlarının yaşam kalitesinin etkileyen en önemli faktör olduğunu gösterdiler. Canaz ve ark.'ı [9] kontinans sorunlarının ve TAK kullanımının yaşam kalitesini anlamlı şekilde düşürdüğünü saptadılar. Bununla birlikte Zegers ve ark.'ı da [10] spina bifidalı çocuklarda genel yaşam kalitesinde sağlıklı kontrollere göre daha düşük skorlar göstermekle birlikte; mobilite, lezyonun şiddeti, hidrosefali ve TAK uygulamasının yaşam kalitesi üzerine etkilerini gösteremediler. Diğer bazı çalışmalarda da inkontinansın yaşam kalitesi üzerindeki kötüleştirici etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır [11, 12]. Bu çelişkili sonuçlar farklı nedenlere bağlı olabilir. Araştırma yapılan grupta ağır çoklu sistem yakınmaları fazla olan hastaların olması tekil değerlendirmelerin ölçümlemesini zorlaştırabilir. Bununla birlikte hastaların sorunlarını içselleştirip iyi adaptasyon göstermesi ya da tam tersine hastalığı hafif olan çocukların kendilerini sağlıklı bireyler ile karşılaştırıp aşırı direnç geliştirmeleri yaşam kalitesi sonuçları arasında farklılıklara neden olabilir.

Bir diğer farklı sonuç nedeni de bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı yaş gruplarındaki hastaların aynı duruma karşı geliştirdikleri yanıtlar arasındaki fark olabilir. Szymanski ve ark.'ı [13] yaşam kalitesi üzerine inkontinansın 8-9 yaşlarındaki hastalarda olumsuz bir etkisi yokken 10 yaşından itibaren yaşam kalitesini azalttığı ve bu etkinin 14 yaşından sonra daha belirgin hale geldiğini gösterdiler. Gerçekten bizim çalışmamızda da 12 yaş altında saptayamadığımız inkontinans ve TAK uygulamasına bağlı hayat kalitesindeki azalmanın ergen hastalarda aşikar hale geldiğini saptadık. Özellikle bedensel ve duygusal iyilik hali ile özsaygı alt boyutlarında TAK kullanımına bağlı anlamlı etkilenme olduğu gösterildi. Bu sonucun açıklaması ergenlik çağına özgü nedenler ile ilişkili olabilir. Küçük yaşlarda çocuklar, kendi dar çevreleri ile algıladıkları sosyal hayatı yaşarken inkontinansın yaşam kalitesi üzerine etkisi karşılaştırılabilir ölçüde olmayabilir. Öte yandan büyüyüp sosyal hayatın içine giren çocuklarda hem inkontinansın kendisi hem de TAK kullanımı dışa dönük güncel hayatta büyük bir sıkıntıya dönüşebilir. Böylece artan sosyal hayat ile birlikte yaşa özgün emosyonel faktörlerin bu hasta grubunda inkontinans ve TAK uygulamasına bağlı hayat

kalitesinde kötüleşmeyi belirginleştirebileceğini düşünüyoruz.

Spina bifida'lı çocuklarda inkontinans ve TAK uygulamasının yaşam kalitesi üzerine etkisinin gösterilmesindeki önemli bir diğer zorluk genel yaşam kalitesi ölçeklerinin yetersizliklerinden kaynaklanmaktadır. İnkontinans sorgulamasının yapılmadığı ölçeklerden objektif sonuçlar beklemek zordur. Son yıllarda mesane ve barsak fonksiyon bozukluğuna odaklanan kapsamlı bir alan dahil olmak üzere spina bifidaya özgü ölçekler geliştirilmeye başlanmıştır [14, 15]. Bizim çalışmamızda hastaların %80'i inkontinans nedeni ile TAK yapıyordu. Bu durum TAK uygulamasının spina bifida'lı hastaların yaşamlarında önemli bir yeri olduğunu göstermektedir. KINDL-R spina bifida modülü uygulandığında inkontinans nedeni ile TAK yapan hastalarımızın yaşam kalitesinin belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir. Gerçekten spina bifida'lı hasta gruplarında hastalığa özgü değişkenlerin yaşam kalitesi üzerine etkisinin ölçülmesinde bu tür özgün ölçekler daha objektif sonuçlar verebilir.

Bu çalışmanın birtakım kısıtlılıkları da mevcuttur. Hem olgu sayısı hem de kesitsel doğası bazı ölçeklerde yetersiz sonuçlara neden olmuş olabilir. Temiz aralıklı kateterizasyon yapmayan hasta sayısının azlığı da karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılığı azaltmış olabilir. Ayrıca uyguladığımız yaşam ölçeğinin spina bifida modülünün Türkçe versiyonunun henüz büyük serilerde doğrulamasının yapılmamış olması da sonuçlarımız üzerinde kısıtlılık yaratabilir.

Sonuç olarak, spina bifida'lı çocuklarda özellikle sosyal hayata daha fazla girilmeye başlanan ergenlik döneminde inkontinans ve bunu önlemek için yapılan TAK uygulamaları yaşam kalitesini ciddi olarak azaltmaktadır. Bu hastaların yaşam kalitesinin ölçeklendirilmesinde hastalığa özgü modüllerin kullanılması objektif bulgulara ulaşılmasını sağlayacaktır. Daha kesin sonuçlara ulaşılması için büyük serilerde kontrollü çalışmaların yapılması bu sonuçların geçerliliğini güçlendirecektir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers* 2015;30:15007. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.7>
2. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341:1509-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJM199911113412006>
3. Phillips LA, Burton JM, Evans SH. Spina bifida management. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2017;47:173-177. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.06.007>
4. Sawin KJ, Bellin MH. Quality of life in individuals with spina bifida: a research update. *Dev Disabil Res Rev* 2010;16:47-59. <https://doi.org/10.1002/ddrr.96>
5. Eser E, Yüksel H, Baydur H, et al. The psychometric properties of the new Turkish generic health-related quality of life questionnaire for children (Kid-KINDL). *Türk Psikiyatri Derg* 2008;19:409-417
6. Ural Z, Türe İ, Akil İ, Eser E. Spina bifida hastalığının çocuklar ve ailelerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisi. Paper presented at: IV. Ulusal Pediatrik Üroloji Kongresi; 23-25 Mayıs 2013; Konya, Türkiye.
7. Üneri Ö, Memik Çakın N. Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2007;14:48-56
8. Rendeli C, Ausili E, Tabacco F, et al. Assessment of health status in children with spina bifida. *Spinal Cord* 2005;43:230-235. <https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101707>
9. Canaz H, Canaz G, Dogan I, Alatas I. Health-related quality of life in non-paraplegic (ambulatory) children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst* 2017;33:1997-2002. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3494-y>
10. Zegers SHJ, Houterman S, Uiterwaal CSPM, Winkler Seinstra PLH, Kimpen JLL, de Jong de Vos van Steenwijk CCE. Quality of life in children with spina bifida: a cross-sectional evaluation of 102 patients and their parents. *J Child Adolesc Behav* 2015;3:225. <https://doi.org/10.4172/2375-4494.1000225>
11. Freeman KA, Smith K, Adams E, Mizokawa S, Neville Jan A. Is continence status associated with quality of life in young children with spina bifida? *J Pediatr Rehabil Med* 2013;6:215-223. <https://doi.org/10.3233/PRM-140263>
12. Smith K, Neville Jan A, Freeman KA, et al. The effectiveness of bowel and bladder interventions in children with spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:979-988. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13095>
13. Szymanski KM, Cain MP, Whittam B, Kaefer M, Rink RC, Misseri R. Incontinence affects health-related quality of life in children and adolescents with spina bifida. *J Pediatr Urol* 2018;14:279.e1-e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.02.021>
14. Parkin PC, Kirpalani HM, Rosenbaum PL, et al. Development of a health-related quality of life instrument for use in children with spina bifida. *Qual Life Res* 1997;6:123-132. <https://doi.org/10.1023/a:1026486016212>
15. Szymański KM, Misseri R, Whittam B, et al. Validation of QUALAS-T, a health-related quality of life instrument for teenagers with spina bifida. *Cent European J Urol* 2017;70:306-313. <https://doi.org/10.5173/ceju.2017.1195>

Teşekkür: Yazarlar KINDL-spina bifida modülünün Türkçe versiyonu ile ilgili katkılarından dolayı Dr. Zeliha Ural Büyükbesnili'ye teşekkür ederler.

Etik kurul onayı: İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12.12.2018 tarih ve 2018/0490 sayılı etik kurul onayı gözetilmiştir.

Yazarların makaleye olan katkıları

C.C. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. A.E.A. teoriyi geliştirmiş ve gereç ve yöntem bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.E.A ve C.C. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.E.A. tarafından yazılmış, C.C. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Investigation of the association of serum quantitative HBsAg levels with viral load in chronic hepatitis B Patients receiving treatment

Tedavi alan kronik hepatit B hastalarında serum kantitatif HBsAg düzeyi ile viral yük arasındaki ilişkinin araştırılması

Meryem Demirelli, Necla Tülek, Fatih Temocin, Doğan Yücel, Şebnem Erdinç, Günay Ertem

Gönderilme tarihi:20.02.2020

Kabul tarihi:22.05.2020

Abstract

Purpose: The Hepatitis B surface antigen (HBsAg) test was only used for diagnosis of hepatitis B infection, whereas now there is growing evidence favoring utilization of serum HBsAg quantitation (qHBsAg) for monitoring of infection with hepatitis B virus (HBV). In our study, we examined the courses of qHBsAg and HBV-DNA levels throughout the treatment course of patients receiving treatment for chronic hepatitis B infection and evaluated their correlation with each other.

Material and methods: The study was performed Ankara Training and Research Hospital. A total of 71 patients receiving treatment for the diagnosis of chronic hepatitis B (CHB) infection were included in the study. Serum qHBsAg levels of these patients were analyzed with an Elecsys HBsAg II assay.

Results: When we evaluated the correlation of serum qHBsAg levels with the HBV-DNA levels among patients treated with nucleotide analogues, there was a positive correlation. The decline in both parameters at sixth and 12-month follow-up was found to be statistically significant (qHBsAg decline at 6th month: $p=0.03$; qHBsAg decline at 12th month: $p=0.001$; HBV-DNA decline at 6th month: $p=0.001$; HBV-DNA decline at 12th month: $p=0.001$). In the group of patients receiving PEG-IFN treatment, there was positive correlation between the two at the end of the treatment ($p=0.01$).

Conclusion: Our findings suggest that qHBsAg can be a very useful test when hbv-DNA levels are used together to separate inactive HBsAg carriers and KHB patients and may be used for both the treatment decision and monitoring of treatment.

Key words: Chronic Hepatitis B, inactive HBsAg carrier, qHBsAg, PEG-IFN, nucleotide analogues.

Demirelli M, Tulek N, Temocin F, Yucel D, Erdinc S, Ertem G. Investigation of the association of serum quantitative HBsAg levels with viral load in chronic hepatitis B Patients receiving treatment. Pam Med J 2020;13:569-578.

Özet

Amaç: Yakın geçmişe kadar HBsAg sadece hepatit B enfeksiyonunun tanısında kullanılırken, günümüzde serum HBsAg kantitasyonu (qHBsAg)'nın, hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonunun viral monitörizasyonunda kullanılabileceğine dair veriler artmaya başlamıştır. Bu çalışmada inaktif hepatit B taşıyıcıları ile kronik aktif hepatit B hastaları arasındaki qHBsAg ile HBV DNA düzeyleri karşılaştırılmış ve tedavi başlanmış hastalarda tedavi süresince qHBsAg ile HBVDNA seyri izlenerek aralarındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Kronik hepatit B (KHB) tanısıyla tedavi alan 71 hasta ve inaktif HBsAg taşıyıcısı 74 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalarda serum qHBsAg düzeyleri Elecsys HBsAg II cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: Nükleoz(t)id analogu ile tedavi edilen hastalarda 6. ve 12. aydaki serum qHBsAg düzeyi ile HBV-DNA arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ve her iki parametrenin altı ay ve bir yıllık izlemindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (qHBsAg 6 ay $p=0,03$, qHBsAg 12 ay $p=0,001$, HBV DNA 6 ay $p=0,001$, HBV DNA 12 ay $p=0,001$). Peg-IFN tedavisi alan kronik hepatit B hastalarında ise serum qHBsAg düzeyi ile HBV-DNA arasında tedavi başlangıcı ve 6. ayında anlamlı bir ilişki olmayıp tedavi sonunda pozitif yönde korelasyon görüldü. PEG-IFN tedavisi alan hasta grubunda ise qHBsAg seviyeleri ile HBV DNA arasındaki korelasyon tedavi sonunda anlamlı ($p=0,01$) olarak saptandı.

Meryem Demirelli, MD, Bafra State Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey, e-mail: mrymdmr@gmail.com (orcid.org/0000-0003-2973-7965)

Necla Tulek, Prof, Medical Faculty of Atılım University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey, e-mail: ntulek@superonline.com (orcid.org/0000-0002-3952-4982)

Fatih Temocin, MD, Medical Faculty of Ondokuz Mayıs University, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey, e-mail: ftemocin@yahoo.com.tr (orcid.org/0000-0002-4819-8242) (Correspondence Author)

Doğan Yücel, Ass. Prof. Ankara Training and Research Hospital, Medical Biochemistry, Ankara, Turkey, e-mail: doyuucel@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-5487-2857)

Şebnem Erdinç, Ass. Prof. Ankara Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey, e-mail: seberd62@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-3918-564X)

Günay Ertem, Ass. Prof. Ankara Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey, e-mail: tuncergunay@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-8760-0030)

Sonuç: Bizim bulgularımız qHBsAg'nin, inaktif HBsAg taşıyıcıları ve KHB hastalarını ayırmada HBV-DNA düzeyleri birlikte kullanıldığında oldukça faydalı bir test olabileceği ve tedavi kararında ve takibinde qHBsAg seviyelerinin kullanılabilceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik Hepatit B, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, qHBsAg, PEG-IFN, nükleoz(t)id analogları.

Demirelli M, Tülek N, Temocin F, Yücel D, Erdiñ Ş, Ertem G. Tedavi alan kronik hepatit B hastalarında serum kantitatif HBsAg düzeyi ile viral yük arasındaki ilişkinin araştırılması. Pam Tıp Derg 2020;13:569-578.

Introduction

It is estimated that approximately two billion people worldwide have encountered the hepatitis B virus. In addition, approximately 250 million people carry the virus, and hundred thousand people die each year due to either hepatitis B infection or hepatitis B related end stage liver disease [1].

The purpose of the treatment in chronic HBV infection is the suppression of viral replication, remission of liver disease, and clinical healing [2]. The gold standard method for monitoring viral load is by examination of viral RNA levels by polymerase chain reaction (PCR) [3]. Its lack of availability and high cost are some disadvantages of PCR in some centers. Currently, *Hepatitis B surface Antigen* (HBsAg) levels can be easily measured with a quantitative method in every center. Therefore, studies have focused on the use of serum HBsAg level as a marker of viral load instead of HBV-DNA. In chronic hepatitis B, the serum HBsAg level is known to be associated with the amount of covalently closed circular DNA (cccDNA) of HBV in the liver. Some studies suggest a potential new role for HBsAg quantitation in the response evaluation to viral treatment, especially with Pegylated Interferon (PEG-IFN). It seems quantitation of HBsAg is beneficial for evaluation of early treatment response at the 12th to 24th week of treatment, and for the determination of treatment duration [4-6]. The guideline of the European Association for the Study of Liver (EASL) recommends the measurement of HBsAg levels for monitoring response in patients receiving interferon treatment [7].

In this study, we measured HBsAg levels and investigated its correlation with HBV-DNA levels at the initiation of treatment and during a one-year follow-up period of patients with chronic HBV infection receiving oral antiviral and interferon treatment. Thus, we aimed to determine the significance of HBsAg level for

diagnosis and for monitoring of treatment in patients with chronic hepatitis B.

Material and methods

The study included patients diagnosed with chronic active hepatitis B between 01/01/2012 to 01/06/2013 by the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Ankara Training and Research Hospital. The study was approved by our hospital's Training Planning Coordination and Ethic Committee with an issue date of 16.01.2013 and issue number 4065.

Patient selection and tests: Active chronic hepatitis B was defined as the presence of HBsAg positivity for at least six months together with normal or elevated ALT values, positive or negative HBeAg results, HBV-DNA levels ≥ 2000 I.U, and presence of chronic hepatitis signs in histopathological examination. These patients were taken into treatment in accordance with the rules of the Health Application Declaration of Ministry of Health in Turkey [8]. Patients who had delta or another coinfection were excluded from the study. Blood samples were obtained from patients at the time of initiation, at 6th, and 12th months of treatment. Following centrifugation at 3000-5000 rpm for 10-15 minutes, serum samples were stored at -80°C until the time of qHBsAg analysis. For all patients, HBsAg, HBeAg, and Anti-HBe tests were performed in our hospital's Microbiology Laboratory using an ELISA (micro-ELISA-Radim/Alisei, Italy; macro-ELISA-Vitros ECI, Ortochemical Diagnostics, USA) method. The HBV-DNA tests were performed using quantitative PCR method (Abbott real time HBV).

Quantitation of HBsAg: qHBsAg was measured with an Elecsys HBsAg (Roche Diagnostics) commercial kits. The test principle was an electro-chemiluminescence immunoassay. The test was performed with serum samples that were diluted 100 times automatically with a Cobas e411 analyzer.

Detection of the limit for this test was between 5 to 13,000 IU/ml. Samples that had HBsAg levels above 13,000 IU/ml were analyzed according to the assay protocol by diluting with the HBsAg diluent in a 1:10 ratio.

3.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed on SPSS 16.0 for Windows software. Independent group comparison was made between HBeAg-positive and HBeAg-negative patients. For numerical variables, a t-test was used for normally distributed data, and the Mann-Whitney U-test and Wilcoxon Signed Ranks test were used for non-normally distributed data. For patient groups receiving treatment, the correlation between HBV-DNA and qHBsAg was analyzed with Pearson and Spearman correlation coefficients.

A p-value of less than 0.05 was accepted as significant.

Results

The study included a total of 71 patients with chronic hepatitis B infection receiving treatment. Demographical properties and initial laboratory results are given in Table 1.

When patients receiving nucleotide analogues were evaluated, 31 patients were receiving lamivudine and 23 patients were receiving tenofovir. Since the number of patients receiving telbivudine and entecavir were low, they were evaluated among patients receiving general antiviral drugs. There were 15 (21.1%) HBeAg-positive patients. Of these 15 (21.1%) patients, 8 were receiving tenofovir, 4 were receiving Peg-IFN, and 3 were receiving lamivudine treatment. The correlation between qHBsAg and HBV-DNA was analyzed separately in the patient groups receiving tenofovir and lamivudine treatment. The correlation between qHBsAg and HBV-DNA was analyzed during the follow-up of patients receiving all nucleotide

Table 1. Demographical and laboratory features of patients with chronic Hepatitis B infection

Patients with chronic hepatitis B infection (n=71)	
Age \pm SD	40.08 \pm 11.7
Sex (F/M) %	47.8/52.1
White blood cells, $\times 10^3/\mu\text{l} \pm$ SD	6683.8 \pm 1315.1
Hemoglobin, g/dl \pm SD	14.2 \pm 1.9
Thrombocyte, $\times 10^3/\mu\text{L} \pm$ SD	221088 \pm 50977.
ALT, U/L \pm SD	53.7 \pm 54.02
AST, U/L \pm SD	39.6 \pm 36.7
ALP, U/L \pm SD	82.3 \pm 25.3
GGT, U/L \pm SD	28.1 \pm 21.4
LDH, U/L \pm SD	170.3 \pm 18.1
AFP, IU/ml \pm SD	3.04 \pm 2.7
HBeAg-positive patients %	15 (21.1)
HBeAg-negative patients %	56 (78.9)
Patients receiving Peg-IFN %	11 (15.5)
Patients receiving nucleotide analogue %	60 (84.5)

analogues and pegylated interferon treatment. In addition, qHBsAg levels were measured among HBeAg-positive and HBeAg-negative patients at the time of initiation, 6th, and 12th months of treatment.

For patients receiving lamivudine, the mean initial HBV-DNA value was $25.677.2 \pm 101.316.4$ IU/ml, HBV-DNA value at 6th month was 185.3 ± 607.5 , and HBV-DNA value at 12th month was 249.8 ± 885.1 IU/ml. When compared to the initial values, the decline in HBV-DNA levels was significant both at the 6th month and at the end of one year ($p=0.001$), whereas the difference between the 6th and 12th month

values was not statistically significant ($p=0.44$). The qHBsAg value was initially $6.774 \pm 9.795.8$ IU/ml; $6.156.8 \pm 9.116.9$ IU/ml at the 6th month; and $5.764.2 \pm 9.113.3$ IU/ml at the 12th month. The decline in qHBsAg levels was statistically significant for the first 6 months ($p=0.05$), between 6 to 12 months ($p=0.04$), and during the one-year follow-up period ($p=0.002$). When the correlation between the initial qHBsAg and HBV-DNA values was evaluated in the group receiving lamivudine treatment, there was no significant correlation between them. The courses of HBV-DNA and qHBsAg at the 6th and 12th months are shown in Figure 1.

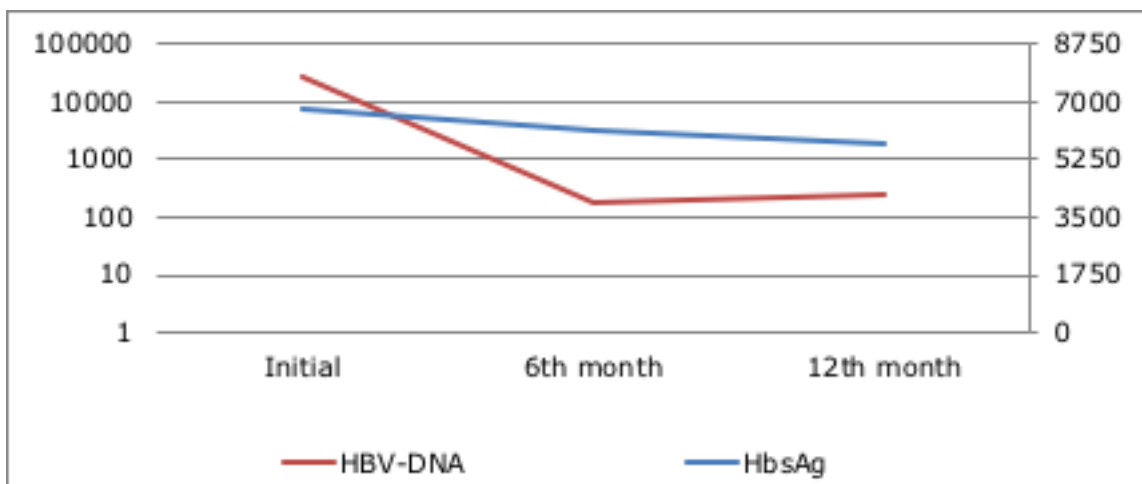


Figure 1. Courses of qHBsAg and HBV-DNA during the course of treatment among patients receiving lamivudine.

Twenty-three patients received tenofovir treatment. The mean initial HBV-DNA value was $10.000.000 \pm 137.670.685$ IU/ml, the mean HBV-DNA value at 6th month was $9.685.7 \pm 23.611.6$, and the mean HBV-DNA value at 12th month was 768 ± 1974.51 IU/ml. When HBV-DNA levels were compared to initial values, there were significant reductions both at the 6th month ($p=0.001$) and at the 12th month ($p=0.003$). The reduction in HBV-DNA levels between the 6th and 12th month was also significant ($p=0.012$). The initial qHBsAg value was 50.928 ± 89.098 IU/ml, the qHBsAg value at the 6th month was

$35.833 \pm 59.297.3$ IU/ml, and the qHBsAg at the 12th month was $13.477.3 \pm 13.495.8$ IU/ml. The reduction in qHBsAg level was not found to be statistically significant during the first six months ($p=0.14$), whereas there was significant reduction in the qHBsAg level both between 6th to 12th month and at the one-year follow-up ($p=0.019$). For the patient group receiving tenofovir, there was a significant correlation between qHBsAg and HBV-DNA levels. The courses of HBV-DNA and qHBsAg at the 6th and 12th month are shown in Figure 2.

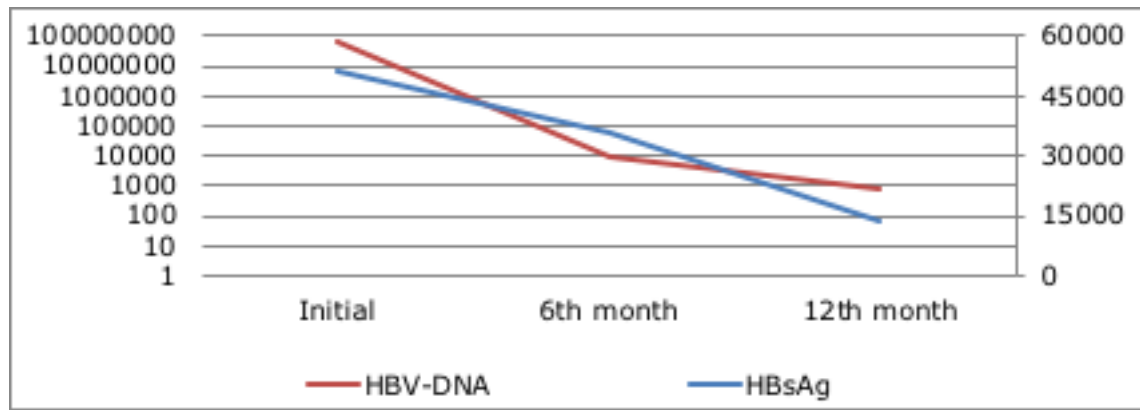


Figure 2. Courses of qHBsAg and HBV-DNA during the course of treatment among patients receiving tenofovir

A total of 60 patients were treated with nucleotide analogues. The mean initial HBV-DNA value among these patients was $30.000.000 \pm 90.000.000$ IU/ml, HBV-DNA value at the 6th month was $3.605.9 \pm 14.736.4$ IU/ml, and the mean HBV-DNA value at the 12th month was $373.5 \pm 1.261.1$ IU/ml. When HBV-DNA levels were compared to the initial values, the decline was statistically significant during the first six months ($p=0.001$), between 6th to 12th months ($p=0.017$), and at the one-year follow-up ($p=0.001$). The initial qHBsAg value was $23.543.7 \pm 59.096.2$ IU/ml, the qHBsAg value at the 6th month was $17.561.5 \pm 39.761.1$

IU/ml, and the qHBsAg value at the 12th month was $8.744.6 \pm 12.052.2$ IU/ml. The qHBsAg titers showed a significant reduction during the first six months ($p=0.03$), between 6th to 12th months ($p=0.005$), and at the one-year follow-up time ($p=0.001$). When the correlation between qHBsAg and HBV-DNA levels was evaluated in patients with chronic hepatitis B receiving nucleotide analogues, there was a positive correlation between them. The reduction in both qHBsAg and HBV-DNA levels at 6th and 12th months was in similar proportions. Their courses are shown in Figure 3.

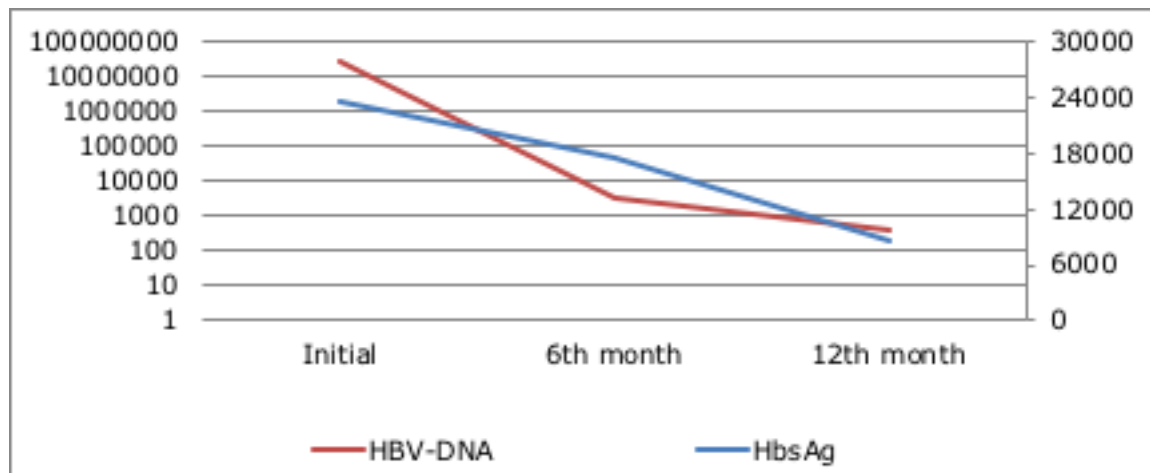


Figure 3. Courses of qHBsAg and HBV-DNA during the course of treatment among patients receiving nucleos(t)ide analogues

Eleven patients received PEG-IFN treatment. The mean initial HBV-DNA value among these patients was $200.000.000 \pm 400.000.000$ IU/ml, the HBV-DNA value at the 6th month was $19.221.6 \pm 34.364.7$, and the mean HBV-DNA value at the 12th month was $5.621 \pm 11.039.2$. When compared to the initial values, the decline in HBV-DNA titers during follow-up was significant at both the 6th month ($p=0.005$) and 12th month ($p=0.01$). However, the difference between 6th and 12th months was not statistically significant ($p=0.08$). The mean initial qHBsAg level was $56.160.8 \pm 88.683.8$ IU/ml, the qHBsAg level at 6th month was $41.376.3 \pm 58.713.8$ IU/ml, and the qHBsAg level at the 12th month was $24.509.1 \pm 49.331.2$ IU/ml. When compared to the initial values, it was significant for both the one-year follow-up and the 6th to 12th months intervals ($p=0.01$); although, the decline in qHBsAg level was not statistically significant during the first six months ($p=0.65$).

When the correlation between the qHBsAg and HBV-DNA levels was evaluated among patients with chronic hepatitis B treated with PEG-IFN, there was no significant correlation both at the time of initiation and the 6th month of treatment. However, there was a positive correlation in comparison of values at the end of treatment.

Discussion

The purpose of treatment in chronic HBV infection is to suppress viral replication (reduction in serum HBV-DNA to undetectable levels, HBeAg/anti-HBe seroconversion, HBsAg/anti-HBsAg seroconversion), reduce liver disease (normalization of serum ALT levels, decreased necroinflammation in liver), and promote clinical healing (reduced risk of development of cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma, increased life expectancy).

Although HBV replication does not have a direct cytopathic effect, study results indicate an association between ongoing viral replication and the degree of liver injury. Since viral elimination cannot be fully achieved with current treatment modalities, the target in anti-viral treatment is long-term viral suppression.

Results of large-scale cohort studies show a close association between high levels of

HBV-DNA and hepatocellular carcinoma. The main target of anti-viral treatment is to reduce HBV-DNA to undetectable levels [2]. The gold standard method for monitoring viral load is polymerase chain reaction (PCR) [3], and the main disadvantage of this methods is its lack of availability in some centers, and its high cost. On the other hand, there are studies that suggest measurement of HBV-DNA level alone is not sufficient for the prevention of hepatocellular carcinoma development [9-11]. Since HBsAg levels can easily be measured quantitatively in every center, studies have focused on whether serum HBsAg level could be used instead of HBV-DNA. In addition, the correlation of qHBsAg with HBV-DNA level and cccDNA has become of interest.

In our study, we examined the correlation between qHBsAg and HBV-DNA levels for assessment of treatment response both in patients receiving PEG-IFN and patients receiving nucleos(t)ide analogues. Since the number of patients receiving telbivudine and entecavir treatment in our study was low, they were evaluated among the patients receiving general antiviral drugs. Additionally, HBsAg titer in patients receiving lamivudine and tenofovir was evaluated separately.

Lamivudine treatment was administered in 31 patients, and all were in the HBeAg-negative group. According to Health Application Declaration rules that are in effect in Turkey, lamivudine treatment, when compared to other treatment modalities, is initiated at lower HBV-DNA levels. Therefore, HBV-DNA levels, as well as HBsAg titers were low in this group. When compared to the initial values, the decline in HBV-DNA level was significant both at the 6th month of treatment and at the end of a one-year follow-up ($p=0.001$). qHBsAg levels were initially $6.773.9 \pm 9.795.8$ IU/ml, $6.156.8 \pm 9116.8$ IU/ml at 6th month, and $5.764.2 \pm 9.113.2$ IU/ml at 12th month. When compared to initial values, the decline in qHBsAg levels was statistically significant both at 6th month ($p=0.05$), and at the end of one-year follow-up ($p=0.002$). In our study, it was observed that the decline in HBV-DNA was more rapid during the first months, and HBsAg titers declined later. Previous studies have shown that greater than 1 log rapid decline in HBsAg titer in patients receiving lamivudine is associated with permanent viral loss. Long-term

follow-up of patients will be informative in this regard.

In our study, 23 patients received tenofovir treatment. When compared to initial values, there was significant decline in HBV-DNA levels both at 6th month ($p=0.001$) and at 12th month ($p=0.003$). As for qHBsAg levels, while there was no significant decline during the first six months ($p=0.14$), there was significant decline at the end of one-year follow-up ($p=0.019$). In their study, Gane et al. [12] followed up patients receiving tenofovir for nearly 3 years, and they found that the decline in HBsAg level was more prominent among HBeAg-positive patients. Among these HBeAg-positive patients, they found the proportion of patients who lost HBsAg at first, second, and third year of treatment was 3%, 6% and 8%, respectively. They did not detect HBsAg loss among HBeAg-negative patients. Higher decline in HBsAg was associated with a higher chance for spontaneous HBsAg loss. In another study, a rapid fall in HBsAg during the first year of treatment with tenofovir was more closely associated with HBsAg loss [13]. In our study, we could not interpret HBsAg loss, since our follow-up time was limited to one year.

Previous studies suggest that HBsAg levels decline slowly during treatment with nucleotide analogues [12, 14]. In their study involving patients treated with various nucleotide analogues, Chevaliez et al. [15] noted a slow but consistent decline in HBsAg levels among 27 of 30 patients undergoing treatment. It has been estimated that it takes approximately 35 years to get rid of HBsAg in HBeAg positive patients [16]. In fact, it is known that nucleotide analogues only block reverse transcriptase, and that HBV-DNA synthesis is decreased without a direct effect on cccDNA. Although the mechanism of the decline in HBsAg during treatment with nucleotide analogues is not fully clear, restoration of host immune response, a better immune control against the virus, or a reduction in the amount of cccDNA might be assumed to cause the reduction in HBsAg levels [17].

In our study, 60 patients were treated with nucleotide analogues. Among these patients, initial mean HBV-DNA level was $30.000.000 \pm 90.000.000$ IU/ml, HBV-DNA level at 6th month was $3.605.9 \pm 14.736.4$ IU/ml and HBV-DNA level at 12th month was

$373.5 \pm 1.261.1$ IU/ml. When compared to initial values, the decline in HBV-DNA titers was statistically significant both at 6th month ($p=0.001$) and at 12th month ($p=0.001$). Initial qHBsAg level was $23.543.7 \pm 59.096.2$ IU/ml, and qHBsAg levels were $17.561.5 \pm 39.761.1$ IU/ml at 6th month and $8.744.6 \pm 12.052.2$ IU/ml at 12th month. qHBsAg titers showed significant decline both at the 6th month ($p=0.03$) and at the end of one-year follow-up ($p=0.001$) when compared to initial values. Among patients with chronic hepatitis B treated with nucleotide analogues, qHBsAg levels showed a decline in parallel with HBV-DNA levels during treatment. There was a significant positive correlation between these two parameters. Our results suggest that qHBsAg levels can be used for treatment decision and monitoring. The reason why there was greater reduction in HBV-DNA levels may be the slower decline in HBsAg titers due to ongoing cccDNA presence, even though the viral replication is decreased. HBsAg titers were further reduced at the end of one year, which suggests that duration of treatment with nucleotide analogues should be longer.

Studies that investigate the significance of HBsAg level for monitoring treatment of chronic hepatitis B have mostly used interferon treatment. It has been reported that combination of qHBsAg and HBV-DNA levels may help to predict the early response to treatment with PEG-IFN in HBeAg-positive patients [18, 19]. Other studies also had similar results. In one multi-centered study in 2013 by Sonneveld et al. [20], they stated that qHBsAg levels could reliably be used for guidance on treatment decisions in HBeAg-positive patients treated with PEG-IFN. They also showed that the treatment could be discontinued in all patients if qHBsAg level at 24th week of treatment is greater than 20,000 IU/ml.

Since response rate to PEG-IFN treatment is lower in HBeAg-negative patients, prediction of persistent virological response is of greater significance; however, studies on this subject are limited. In light of the results of previous studies, it is recommended that treatment is discontinued if there is no decline in HBsAg and the decline in HBV-DNA level is less than 2 log at the 12th week of treatment in genotype D HBeAg (-) patients [21]. Marcellin et al. [22] found close association between end-treatment

response and decline in HBsAg levels at 12th and 24th weeks of treatment during a 5-year follow-up of HBeAg-negative patients receiving PEG-IFN alpha 2a treatment. Rijckborst et al. [23] evaluated treatment response with serum quantitative HBsAg levels in their study involving 107 HBeAg-negative patients receiving interferon treatment. They measured serum quantitative HBsAg levels at 4th, 8th, 12th, 24h, 36h, and 48th weeks of treatment and at the 72nd week following treatment. During the first 8 weeks of treatment, they had similar results both in treatment-responsive and treatment-non-responsive groups. Although HBV-DNA declined after the eighth week in both patient groups, the group that showed response to treatment had profound reduction in serum quantitative HBsAg levels, whereas the group that did not show response to treatment had still had high HBsAg levels.

In our study, 11 patients received PEG-IFN treatment. Mean initial HBV-DNA level in this group was 200.000.000±400.000.000 IU/ml. When compared to the initial levels, the decline in HBV-DNA was statistically significant

both at 6th month ($p=0.005$) and at 12th month ($p=0.01$). The mean initial qHBsAg level was 56.160.77±88.683.82 IU/ml, qHBsAg level at the 6th month was 41.376.26±58.713.84 IU/ml, and qHBsAg level at 12th month was 24.509.11±49.331.21 IU/ml. When compared to the initial levels, it was statistically significant at the end of one-year follow-up ($p=0.01$). Although, the decline in qHBsAg level was not significant at the first six months ($p=0.65$). When we evaluated the correlation between serum qHBsAg and HBV-DNA levels in patients with chronic hepatitis B infection receiving PEG-IFN treatment, there was no significant correlation at the time of initiation and 6th month of treatment. However, there was a positive correlation between the two at the end of treatment. Of the 71 patients receiving treatment, 15 (21.1%) were HBeAg-positive and 56 (78.9%) were HBeAg-negative.

In our study, when we evaluated qHBsAg levels among HBeAg-negative and HBeAg-positive patients, we found a significant reduction in qHBsAg levels among HBeAg-positive patients (Table 2).

Table 2. The qHBsAg levels at the time of initiation, 6th, and 12th month of treatment among HBeAg-positive and HBeAg-negative patients

	HBe Ag-negative	HBe Ag-positive	<i>p</i>
Initial qHBsAg	3.243.5 (1.250-6.903)	65.390 (22.930-212.400)	0.000
6th month qHBsAg	2.837 (786.6-6.086.5)	53.090 (24.310-153.200)	0.000
12th month qHBsAg	2.467 (600-5.251.5)	21.230 (12.110-39.790)	0.000

As a limitation to our study, we could not monitor results of long-term follow-up, since the study included only a one-year period. Additionally, it was aimed to observe the interaction with treatment, and not all patients could provide samples at the 6th and 12th months, which caused a limitation to the number of patients within the treatment groups.

When we evaluate our results together with the results of previous related studies, although monitoring of HBV-DNA levels is the most important parameter for assessment of treatment response in patients with chronic hepatitis B infection, it is not sufficient to predict the course of illness on its own. Considering that qHBsAg levels can better reflect cccDNA, it could be said that qHBsAg is a valuable

parameter for treatment decision and for prediction of end-treatment response both in patients receiving nucleotide analogues and patients receiving interferon treatment. Our conclusion in this study is that qHBsAg levels can be used for monitoring treatment response.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. World Health Organization (WHO), Hepatitis B. Last Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> Accessed January 05, 2017
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73. <https://doi.org/10.1001/jama.295.1.65>

3. Kohmoto M, Enomoto M, Tamori A, et al. Quantitative detection of hepatitis B surface antigen by chemiluminescent microparticle immunoassay during lamivudine treatment of chronic hepatitis B virus carriers. *J Med Virol* 2005;75:235-239. <https://doi.org/10.1002/jmv.20262>
4. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009;49:1151-1157. <https://doi.org/10.1002/hep.22744>
5. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-1150. <https://doi.org/10.1002/hep.22760>
6. Manesis EK, Schina M, Le Gal F, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007;12:381-388.
7. Papatheodoridis G, Buti M, Cornberg M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-185. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
8. Health Application Declaration of Ministry of Health in Turkey, Last Available at: <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/51ccde8184fb474fb89d1c6ce5d651ba.rar>. Accessed January 11, 2013
9. Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, et al. Risk stratification of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus e antigen-negative carriers by combining viral biomarkers. *J Infect Dis* 2013;208:584-593. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit209>
10. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology* 2013;57:441-450. <https://doi.org/10.1002/hep.26041>
11. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-1149. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.007>
12. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.011>
13. Gane E, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. HBsAg kinetics of decay and baseline characteristics of HBsAg-positive patients with chronic hepatitis B following 3 years of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) treatment. *Journal of Hepatology* 2010;52:388. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(10\)61007-0](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(10)61007-0)
14. Wursthorn K, Jung M, Manns M, Lopez P, Wedemeyer H, Naoumov N. Kinetics of HBsAg decline in HBeAg+ chronic hepatitis B patients with 3 years of telbivudine treatment during the GLOBE study. *J Hepatol* 2009;50:9. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(09\)60019-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(09)60019-2)
15. Chevaliez S, Hezode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. *J Hepatol* 2013;58:676-683. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.039>
16. Zoutendijk R, Hansen BE, van Vuuren AJ, Boucher CA, Janssen HL. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss. *J Infect Dis* 2011;204:415-418. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir282>
17. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: new trick of old dog. *J Gastroenterol* 2013;48:13-21. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0668-y>
18. Gheorghita VI, Caruntu FA, Curescu M, et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: a Romanian cohort study. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013;22:27-32.
19. Peng CY, Lai HC, Li YF, Su WP, Chuang PH, Kao JT. Early serum HBsAg level as a strong predictor of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:458-468. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04973.x>
20. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, et al. Response-guided peginterferon therapy in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using serum hepatitis B surface antigen levels. *Hepatology* 2013;58:872-880. <https://doi.org/10.1002/hep.26436>
21. Chan HL, Thompson A, Martinot Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. *J Hepatol* 2011;55:1121-1131. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.006>
22. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. *Hepatol Int* 2013;7:88-97. <https://doi.org/10.1007/s12072-012-9343-x>
23. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454-461. <https://doi.org/10.1002/hep.23722>

Ethics committee approval: The study was approved by our Ankara Training and Research Hospital Training Planning Coordination and Ethic Committee with an issue date of 16.01.2013 and issue number 4065.

The manuscript with the title “Serum hepatitis B surface antigen quantification in the patients with chronic hepatitis B infections” was partially presented as a poster at 24th Annual conference of APASL, March 12-15, 2015 İstanbul/Turkey (Poster No:1002).

Contributions of authors

M.D. and N.T constructed the main idea and hypothesis of the study. M.D., N.T. and F.T. they developed the theory and organized the material method section. M.D., N.T., F.T., D.Y., S.E., G.TE made the evaluation of the data in the results section. Discussion section of the article written by M.D., F.T. and N.T. has reviewed and made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış emzirme sürecini nasıl etkiliyor?

How hospitalization in the neonatal intensive care unit affects the breastfeeding process?

Nilgün Altuntaş

Gönderilme tarihi:05.01.2020

Kabul tarihi:02.06.2020

Özet

Amaç: Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve hastanede uygulanan biberon sayısının emzirme sürecini nasıl etkilediğini araştırmak istedik.

Gereç ve yöntem: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan ve oral beslenebilen bebeklerin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Yenidoğan bebeklerin hastanede kalış süreleri, yatış öncesi, yatış sürecindeki ve taburculuk sonrasındaki beslenme şekilleri incelendi.

Bulgular: Çalışmaya YYBÜ'ye yatırılmış ve şifa ile taburcu olmuş 111 bebek alındı. Yatış öncesinde 81 bebek (%73) emzirilerek sadece anne sütü ile 30 bebek (%27) ise emzirilmeye ek olarak formül mama ile beslenmekte idi. Yoğun bakımda yatış boyunca bebeklerin ancak %27'sinin sadece anne sütü ile beslenebildiği, %73'üne anne sütüne ek formül mama verilmek zorunda kalındığı gözlemlendi. Taburculuk sonrası 72 bebek (%65) sadece anne sütü ile 39 bebek (%35) ise anne sütü ve formül mama ile beslenmekte idi. Taburculuk sonrasında sadece anne sütü alan bebekler ile karışık beslenen bebekler arasında yatış sürecinde bebeklere uygulanan biberon sayısı ($p=0,32$) ve emzirme sayısı ($p=0,86$) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Sonuç: YYBÜ'ye yatış sadece anne sütü ile beslenme oranını azaltıyor ancak bu kötüleşmede tek başına biberon uygulamasının rolü olduğu söylenemez. Sağlıklı yenidoğanlarda da zamanla sadece anne sütü ile beslenme oranının azaldığı göz önünde bulundurulduğunda bu kötüleşmenin hastaneye yatıştan kaynaklandığının net olarak söylenebilmesi için hastaneye yatan ve yatmayan bebeklerin izlendiği ve hastanede beslenme şekillerinin karşılaştırıldığı geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Emzirme, anne sütü, yenidoğan yoğun bakım, formül mama.

Altuntaş N. Yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatış emzirme sürecini nasıl etkiliyor? Pam Tıp Derg 2020;13:579-586.

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to investigate how hospitalization and number of bottles applied in the hospital affect the breastfeeding process.

Materials and methods: Files of babies admitted to the Neonatal intensive care unit (NICU) that can be fed oral were retrospectively scanned. The length of hospitalization of newborn babies, pre-hospitalization, hospitalization process and post-discharge nutrition patterns were examined. Pre-hospitalization, hospitalization and post-discharge feeding patterns of the babies who were

Results: 111 infants who were hospitalized in the neonatal intensive care unit (NICU) and discharged with healing were included in the study. Prior to hospitalization, 81 babies (73%) were breastfed, and 30 babies (27%) were fed with formula in addition to breastfeeding. It was observed that 27% of the babies could only be fed with breast milk during their stay in the NICU, and 73% had to be given additional formula to breast milk. After discharge, 72 infants (65%) were fed exclusively by breastfeeding and 39 infants (35%) were fed with formula addition to breast milk. There was no significant difference in terms of the number of bottles ($p=0.32$) and breastfeeding ($p=0.86$) applied to the infants during hospitalization between infants who were breastfed and mixed-fed infants.

Conclusion: Admission to the NICU decreases the rate of exclusively breastfeeding, but it cannot be said that bottle application alone plays a role in this deterioration. Considering the fact that exclusive breastfeeding rate decreases in healthy newborns over time, large-scale randomized studies in which hospitalized and non-hospitalized babies are monitored and nutritional patterns are compared are needed to clearly state that this deterioration is due to hospitalization.

Key words: Breastfeeding, breastmilk, neonatal intensive care, formula.

Altuntas N. How hospitalization in the neonatal intensive care unit affects the breastfeeding process? Pam Med J 2020;13:579-586.

Giriş

Anne sütü ilk 6 ay boyunca bebek için en ideal besindir. Bebeğin ihtiyacı olan tüm vitamin ve mineralleri içermektedir ve bu süreçte bebeğin anne sütü dışında ek bir besin veya sıvıya ihtiyacı yoktur [1]. Anne sütü bebeği enfeksiyonlara karşı korur ve hayatın ilk 6 ayında hayatta kalım için anahtar role sahiptir [2]. Dünya genelinde emzirme oranlarında sağlanacak artış ile yıllık yaklaşık olarak sekiz yüz bin kadar 5 yaş altı çocuğun hayatının kurtarılabilineceği tahmin edilmektedir [3]. Sağlık üzerine olan olumlu etkileri ve sağlık giderlerini azaltması ile ekonomiye de büyük katkı sunması beklenmektedir [4, 5]. ABD'de bebeklerin %80'inin ilk 6 ay sadece anne sütü ile beslenmesi durumunda yıllık 10,5 milyon dolar kazanç elde edilebileceği tahmin edilmektedir [4]. Sonuç olarak emzirme sadece hayat tarzı seçimi değil aynı zamanda sağlık koruyucu bir yaklaşımdır ve gelecek için yapılacak en akılcı yatırımdır. Bu nedenle emzirmenin yaygınlaştırılması ve tüm bebeklerin tıbbi bir kontrendikasyon yok ise anne sütü ile beslenmesi için dünya genelinde büyük bir çaba sarf edilmekte, emzirmeyi olumsuz etkileyen faktörler elimine edilmeye çalışılmaktadır.

Doğum sonrasında anne ile bebek arasındaki bağı kurularak başarılı emzirmenin tesis edileceği hassas süreçte bazı bebeklerin çeşitli nedenlerle yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılması gerekmektedir. Hastanede yatış sürecinde anneler tüm beslenmelerde bebeklerinin yanında olamamakta ve sıklıkla göğüslerindeki sütü pompa ile boşaltmak zorunda kalmaktadırlar. Pompa süt enjeksiyon cevabı üzerine emzirme ile aynı fizyolojik etkiyi yapamamakta [6], eklenen stress ve kaygı durumu ile birlikte süt üretimi zamanla azalmaktadır. Sonuç olarak yoğun bakımda yatan bebeklere sıklıkla biberon ile olmak üzere ek formül mama verilmesi gerekmekte ve hayatın erken döneminde yapılan takviye sütün kesilmesine neden olmaktadır [7, 8]. Bu nedenle YYBÜ'lerin emzirmeyi desteklemek, sütün devamlılığını sağlamak ve bakım standartlarını iyileştirmek için daha fazla gayret sarf etmeleri gerekmektedir. YYBÜ'de emzirme oranlarının iyileştirileceğini bildiren araştırmaların [9, 10] aksine YYBÜ'de yatmış bebeklerde emzirme oranlarının yine de taburculukta sağlıklı yenidoğanların (%76,5) gerisinde kaldığını

bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (%55) [11, 12]. Yapılan çalışmalar sıklıkla preterm bebeklerdeki beslenmeye odaklanmış oldukları için bu çalışmada yoğun bakım ünitesine yatırılan daha önce annelerini emmeye başlamış geç preterm ve term bebeklerde beslenme şekillerinde nasıl bir değişim oluyor, hastaneye yatış ve biberon kullanımı emzirmeyi olumsuz etkiliyor mu araştırmak istedik. Güncel bilgimize göre çalışmamız bu konuda Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır.

Gereç ve yöntem

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu'ndan onay alındıktan sonra son üç ay içerisinde yenidoğan yoğun bakım servisine yatırılan ve oral beslenebilen 34 hafta ve üzerinde doğmuş tüm bebekler çalışmaya alındı. Asfiktik doğum öyküsü olan bebekler, anne sütü alması için kontrendikasyon olan bebekler, preterm bebekler, oral beslenmeyi etkileyecek konjenital anomalisi olan bebekler, yatış sürecinde emzirme veya biberon dışında (enjektör, fincan, beslenme tüpü) beslenme desteği yapılan veya oral beslenemeyen bebekler çalışma dışı bırakıldı. Bebeklerin dosyaları retrospektif olarak tarandı ve hastanede kalış süreleri, yatış öncesi ve yatış sürecindeki beslenme şekilleri kayıt edildi. Poliklinik kayıtlarından bebeklerin taburculuk sonrası beslenme şekilleri öğrenildi. Yatış sırasındaki beslenme şekillerinin incelenmesinde bebeğin yatış boyunca kaç kez emzirildiği, kaç kez biberon ile beslenmiş olduğu ve anne uyum odasında kalıp kalmadığı araştırıldı. Bebeklerin yatış öncesi, yatış sırasındaki ve taburculuk sonrası beslenme şekilleri karşılaştırılarak hastanede yatışın bebeklerin beslenme sürecine olan etkileri incelendi. Bebeklerin diğer demografik ve klinik özellikleri hastane kayıtlarından edinildi.

Sadece anne sütü ile beslenme; emzirme veya biberon ile sadece anne sütü verilmesi, karışık beslenme; anne sütüne ek olarak (emzirme veya biberon ile) formül mama (biberon ile) verilmesi olarak tanımlandı.

Hastanemiz YYBÜ'sünde aile merkezli bakım uygulanmaktadır ve yatış süresince tüm annelere emzirme eğitimi ve emzirme desteği verilmektedir. Anne konuk evinde bebeği YYBÜ'de yatan annelerin konaklaması sağlanmakta ve emzirmeler anne tarafından

yapılmaktadır. Ancak konuk evi kapasitesinin sınırlı olması nedeniyle bazı anneler evden gelerek bebeklerini mümkün olduğunca emzirerek beslemeye çalışmaktadırlar.

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı (Statistical Package for the Social Sciences, version 16, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov test ile bakıldı ve normal dağılan değişkenler ortalama (standart deviasyon), normal dağılmayan veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Taburculuk sonrası karışık beslenen bebekler ile sadece anne sütü ile beslenen bebekler arasındaki numerik verilerin karşılaştırmalarında uygunluğuna göre student t test veya Mann-Whitney U test kullanıldı. Nominal değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkileri incelenirken Ki-Kare analizi uygulandı. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya YYBÜ'ye yatırılmış ve şifa ile taburcu olmuş 111 bebek alındı. Bebeklerin sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de, yatış öncesi, yatış sırasındaki ve taburculuk sonrasındaki beslenme şekillerindeki değişim Tablo 2'de verildi. Yatış öncesinde 81 bebek (%73) emzirilerek sadece anne sütü ile 30 bebek (%27) ise emzirilmeye ek olarak verilen formül mama nedeni ile karışık beslenmekte idi. YYBÜ'de bebeklerin ancak %28'inin sadece anne sütü ile beslenebildiği, %72'sine anne sütüne ek formül mama verilmek zorunda kalındığı gözlemlendi. Yatış öncesinde sadece anne sütü ile beslenen 81 bebeğin taburculuk sonrası 63'ünün (%78) sadece anne sütü ile beslenmeye devam ettiği, 18'inin (%22) karışık beslenmeye geçtiği, yatış öncesi karışık beslenen 30 bebeğin taburculuk sonrası 21'inin (%70) karışık beslenmeye devam ettiği, 9'unun ise (%30) sadece anne sütü ile beslenmeye geçtiği tespit edildi. Tüm bebekler incelendiğinde taburculuk sonrası 72 bebek (%65) sadece anne sütü ile 39 bebek (%35) ise anne sütü ve formül mama ile karışık beslenmekte idi. Taburculuk sonrası yatış öncesine göre sadece anne sütü alan bebeklerin sıklığında %8'lik azalma, karışık beslenen bebeklerin sıklığında %8'lik artma olduğu görüldü. Yatış sürecinde sadece anne sütü alan bebeklerden yalnızca 4 bebek tamamen annelerini emerek beslenmişti, diğerlerine anne sütü bazı beslenmelerde

biberon ile verilmişti. Sadece annesini emerek beslenen bu 4 bebeğin annesinin konuk evinde kaldığı tespit edildi. Yatış sırasında biberon ile tanışan 56 bebekten 38'i (%68) tamamen emmeye geri dönerken 18'i (%32) emzirilmeye ek biberon ile formül mama takviyesi almaya devam etmişti. Taburculuk sonrasında sadece anne sütü alan bebekler ile karışık beslenen bebekler arasında karşılaştırmalar yapılarak yatış sürecinde beslenmeyi olumsuz etkileyen faktörler araştırıldı. İki grup arasında yatış sürecinde bebeklere uygulanan biberon sayısı ($p=0,32$), emzirme sayısı ($p=0,86$) ve bebeklerin anne uyum odasında kalmaları ($p=0,71$) açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Taburculuk sonrası beslenme şekilleri yatış öncesi ($p=0,001$) ve yatış sırasındaki ($p=0,009$) beslenme şekillerinden anlamlı derecede farklıydı. İki grubun karşılaştırılması Tablo 3'de sunuldu.

Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakıma yatış öncesinde bebeklerin %73'ünün sadece anne sütü ile beslendiği, %27'sinin ise anne sütüne ek olarak formül mama aldığı tespit edildi. Yoğun bakımda yatış sırasında ise beslenme şekillerinin anlamlı bir şekilde değiştiği ve oranların tamamen tersine döndüğü tespit edildi. Yoğun bakımda yatış boyunca bebeklerin ancak %28'inin sadece anne sütü ile beslenebildiği, %72'sine anne sütüne ek formül mama verilmek zorunda kalındığı gözlemlendi. Yatış sırasında hiç bir bebek tamamen formül mama ile beslenmeye geçmemiş, bir kısmı formül mama takviyesi gerektirmiş olmalarına karşın tüm bebekler anne sütü almaya devam etmişlerdi. Bu sonucun yoğun bakımımızda aile merkezli bakımın uygulanıyor olmasından ve anne ve bebeklerin mümkün olduğunca bir araya getirilmeye çalışılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Ancak, ek formül mama alma oranının yatış sırasında anlamlı ölçüde artması, yatış sürecinin bir şekilde annenin süt miktarında azalmaya neden olduğunu düşündürmektedir. Süt üretimindeki bu azalma muhtemelen annelerin bebeklerinden ayrı kalmalarından, yaşadıkları stresten ve göğüslerinin yeterince boşaltılmamasından kaynaklanmaktadır. Öte yandan pompa ile yeterince boşaltılsa bile pompalamanın süt enjeksiyon cevabı üzerine olan etkisinin emzirmenininkinden farklı olduğu [6] ve pompa uygulaması ile süt üretiminin

Tablo 1. Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

	n=111
GH*	38,08±1,52
DA, gram*	3227±534
Doğum ağırlığı persentil, n (%)	
AGA	99 (89)
SGA	2 (2)
LGA	10 (9)
Doğum şekli, n (%)	
NVY	57 (51)
C/S	54 (49)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	45 (41)
Erkek	66 (59)
Gebelik sayısı**	2 (1-7)
Yaşayan bebek sayısı**	2 (1-6)
Anne yaşı*	29,78±8,27
Takvim yaşı, gün**	5 (1-28)
Hastaneye yatış nedenleri, n (%)	
İHB	60 (54,1)
Pnömoni	25 (22,5)
YDGT	15 (13,5)
Ateş	5 (4,5)
İYE	3 (2,7)
Omfolit	3 (2,7)
Hastanede yatış süresi, gün**	4 (1-24)
Yatış sırasındaki kilo, gram*	3211,40±640
Taburculuk sırasındaki kilo, gram*	3378,82±673
Dehidratasyon (%)*	4,04±4,67
Hastanede uygulanan biberon ile beslenme sayısı**	14 (0-143)
Hastanede anne göğsünden emme sayısı**	9 (0-111)
Anne uyum odasında kaldı, n (%)	
Evet	22 (20)
Hayır	89 (80)

*Ortalama±standart sapma, **Ortanca (minimum-maksimum), GH; Gebelik haftası, DA; Doğum ağırlığı, AGA; *Appropriate for gestational age*, SGA; *Small for gestational age*, LGA; *Large for gestatioanal age*, NVY; Normal vajinal yol, C/S; Sezaryen/ seksiyon, İHB; İndirekt hiperbilirubinemi, YDGT; Yeni doğanın geçici takipnesi, İYE; İdrar yolu enfeksiyonu

Tablo 2. Bebeklerin yatış öncesi, yatış sırasında ve taburculuk sonrasındaki beslenme şekillerindeki değişim

Yatış öncesi beslenme	Yatış sırasındaki beslenme	Taburculuk sonrası beslenme	n (%)
Sadece anne sütü	Sadece anne sütü	Sadece anne sütü	25 (22,5)
Sadece anne sütü	Karışık	Karışık	18 (16,2)
Sadece anne sütü	Karışık	Sadece anne sütü	38 (34,2)
Karışık	Karışık	Karışık	17 (15,3)
Karışık	Sadece anne sütü	Karışık	4 (3,6)
Karışık	Karışık	Sadece anne sütü	7 (6,30)
Karışık	Sadece anne sütü	Sadece anne sütü	2 (1,80)
Total: 111	Total: 111	Total: 111	
Sadece AS: 81 (%73)	Sadece AS: 31 (%28)	Sadece AS: 72 (%65)	
Karışık: 30 (%27)	Karışık: 80 (%72)	Karışık: 39 (%35)	

AS; Anne sütü, karışık; Anne sütü+formül mama

Tablo 3. Taburculuk sonrası beslenme şekline göre bebeklerin demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Taburculuk sonrası beslenme şekli		p
	Sadece Anne sütü n=72	AS±formül mama n=39	
GH*	37,98±1,62	38,25±1,31	0,37
DA, gram*	3173,62±557	3326,92±480	0,15
Cinsiyet, n (%)			
Kız	28 (39)	17 (44)	0,63
Erkek	44 (61)	22 (56)	
Takvim yaşı, gün*	8,38±8,65	8,5,61±7,61	0,72
Hastanede yatış süresi, gün*	5,94±4,77	6,07±4,22	0,47
Yatış sırasındaki kilo, gram*	3202±686	3227,90±556	0,84
Taburculuk sırasındaki kilo, gram*	3380±715	3376,41±597	0,97
Dehidratasyon (%)**	1,54 (0-13,88)	4,63 (0-15,86)	0,06
Hastanede uygulanan biberon ile beslenme sayısı**	13 (0-126)	19 (1-143)	0,32
Hastanede anne göğsünden emme sayısı**	9 (0-111)	11 (1-61)	0,86
Anne uyumda kaldı, n (%)			0,71
Evet	15 (21)	7 (18)	
Hayır	57 (79)	32 (82)	
Yatış öncesi beslenme şekli, n (%)			
Sadece AS	62 (86)	19 (49)	0,001
AS±formül mama	10 (14)	20 (51)	
Yatış sırasındaki beslenme şekli, n (%)			
Sadece AS	26 (36)	5 (13)	0,009
AS±formül mama	46 (64)	34 (87)	

*Ortalama± standart sapma, **Ortanca (minimum-maksimum), GH; Gebelik haftası, DA; Doğum ağırlığı, AS; Anne sütü,

azaldığı bilinmektedir. Yatış sırasındaki bu olumsuz koşulların düzeltilebilmesi ve emzirmenin desteklenmesi için yoğun bakım ortamlarının annelerin ve bebeklerin sürekli bir arada olmasına olanak verecek şekilde dizayn edilmesinin gerektiğini düşünüyoruz.

Hastanede süt yetersizliği durumunda zorunlu olarak formül mama ile takviye yapılmakta ve bu takviye maalesef çoğunlukla biberon ile olmaktadır. Memeden ve biberondan emme arasında teknik açıdan bazı farkların olması [13, 14] bebeklerde meme karmaşasına neden olarak meme reddine kadar gidebilmekte ve emzirme erkenden sonlandırılabilir [15, 16]. Öte yandan literatürde başarılı bir emzirme tesis edildikten sonra bebeklerin biberon ile karşılaşmalarının emzirmede bir sorun oluşturmadığını [17], özellikle henüz emmeyi tam olarak başaramamış bebeklerde erken biberon ile karşılaşmanın emzirme

sürecini bozduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [18]. Bu nedenle başarılı bir emzirmenin sağlanabilmesi için özellikle ilk günlerde bebeklerin biberon ile tanıştırılmaması çok önemlidir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu görüşü destekler niteliktedir. Nitekim yatış öncesi bebeklerin çoğunluğu sadece anne sütü ile başarılı bir şekilde beslenmeye başlamışlardı ve yatış sürecinde biberon ile tanışan bebeklerin çoğunluğu (%68) taburculuk sonrası tamamen emmeye geri dönmüştü. Çalışmamızda taburculuk sonrasında sadece anne sütü alan bebekler ile anne sütüne ek formül mama desteği yapılan bebekler karşılaştırıldığında iki grup arasında hastanede uygulanan biberon ile besleme ve emzirme sıklıkları arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Üstelik taburculuk sonrası hiçbir bebek tamamen formül mama ile beslenmeye geçmemiştir. Bununla birlikte yatış sırasında biberon ile tanışan 56

bebekten 18'i (%32) taburculuk sonrasında emzirilmeye ek biberon ile formül mama takviyesi almaya devam etmişti. Sonuç olarak hastanede biberon ile karşılaşan bebeklerin %32'sinde emzirme süreci olumsuz etkilenmişti. Bebeklerin hastanede biberon ile tanışmaları emme karmaşasına neden olarak bebeklerin emme performanslarını bozmuş olabileceği gibi, yatış sırasında takviye yapılması annelerde süt yetersizliği algısı oluşturarak veya gerçekten süt üretimini azaltarak taburculuk sonrasında da annenin formül mama takviyesine devam etmesine neden olmuş olabilir. Bu çalışma retrospektif olduğu için yatış sürecinin olumsuz etkisinin bebek üzerine mi yoksa anne üzerine mi olduğunu net olarak söyleyemiyoruz, ancak oluşan tüm sorunların yakın izlem ve emzirmeyi destekleyici bir taburculuk sonrası bakım ile çözülebileceğini düşünüyoruz.

Yoğun bakımlarda emzirme sürecini destekleyici yaklaşımlar için dünya genelinde de çabalar devam etmektedir. Uluslararası Board sertifikalı laktasyon konsultan servisleri olan hastanelerde emzirme oranlarının daha iyi olduğu [19] ve emzirme danışmanlarının emzirmeye pozitif katkı sağladığı çalışmalarda gösterildi [19, 20]. Oza Frank ve ark.'nın [21] yaptığı bir çalışmada 4 yıllık laktasyon konsultanı uygulamasıyla yoğun bakımda herhangi bir emzirme oranı %63'den %74'e, sadece anne sütü ile besleme oranı %17'den %21'e çıkmıştır. Bu çalışma sonuçlarına bakıldığında bizim emzirme oranlarımızın daha iyi olduğunu görüyoruz. Çünkü yatış sürecinde tüm bebekler anne sütü almaktaydı, ancak bazı bebeklere takviye yapılması gerekmişti. Yani sorunumuz yatış sürecinde sadece anne sütü ile beslemeye devam edemiyor olmamızdı. Anne ve bebeğin 24 saat bir arada tutulmasına ek olarak emzirme danışmanlarının da izlemin bir parçası yapılmasının bu sorunu çözebileceğini düşünüyoruz.

YYBÜ'de emzirme oranlarının iyileştirilebileceğini bildiren araştırmalara rağmen [9, 10], birçok çalışmada hastanede yatmış bebeklerin taburculuk sonrası emzirme oranlarının sağlıklı yenidoğanlarınkinden (%77) yine de daha düşük kaldığı (%55), evde desteğin devamının sağlanamadığı bildirilmektedir [11, 12]. Oza Frank ve ark.'nın [21] çalışmasında da YYBÜ'de herhangi bir anne sütü alımı %74 iken taburculuk sonrası bu oranın %62'ye düştüğü

tespit edilmiştir. Çalışmamızda aksine emzirme oranları hastanede yatış sırasında kötüleşmiş, taburculuk sonrası bir miktar iyileşme göstermiştir, ancak yine de yatış öncesinin gerisinde kalmıştır.

Bu verilere dayanarak hastaneye yatış süreci ile emzirme oranlarında bir gerileme olduğu söylenebilir, ancak bu kötüleşmenin sadece yatıştan kaynaklandığı söylenemez. Çünkü ülkemizde sağlıklı yenidoğanlarda da zaman içerisinde sadece anne sütü ile beslenme oranlarında bir gerileme olduğu bilinmektedir. Türkiye'de 2018 verilerine göre 2 ay altında sadece anne sütü ile besleme oranı %59'dur ve bu oran 4-5. aylarda %14'e kadar düşmektedir [22]. TNSA verilerine bakıldığında hastaneye yatan ve yatmayan bebekler için ayrı bir değerlendirme yapılmadığı görülmektedir. Hastanelerin etkisini net şekilde ortaya koyabilmek için hastaneye yatan ve yatmayan bebeklerin izlendiği geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Nitekim bazı çalışmalar taburculukta düşük emzirme oranlarının annenin başlangıçtaki emzirmeme niyetinden kaynaklanabileceğini, prenatal emzirme niyeti olan annelerin emzirmeyi daha çok başardığını ve devam ettirdiğini [23-25], çoğu kadının emzirme kararını 3. trimesterde verdiğini [26] göstermişlerdir. Bu çalışmalarda YYBÜ'ye yatış annenin emzirme niyetini değiştirmemeli [19] aksine anne sütünün sağlanmasını destekleyici eğitim ve girişimler yapılmalıdır [27] şeklinde yorum yapmışlardır. Çalışmamız retrospektif olduğu için emzirme konusunda anne görüşleri alınamamış, doğum öncesi gebe okullarına gidip gitmedikleri ve motivasyonları değerlendirilememiştir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise yatış öncesi ve yatış sırasında annelerin süt volümleri hakkında bilgi edinilememiş olmasıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızın verilerine dayanarak yenidoğan yoğun bakıma yatırılan bebeklerde yatış sürecinde ve taburculuk sonrasında sadece anne sütü ile beslenme oranının azaldığı görülmüştür. Sağlıklı yenidoğanlarda da zamanla sadece anne sütü ile beslenme oranının azaldığı göz önünde bulundurulduğunda bu kötüleşmenin hastaneye yatıştan mı?, bebeklerin biberon ile karşılaşmalarından mı? Kaynaklandığının net olarak söylenebilmesi için hastaneye yatan ve yatmayan bebeklerin izlendiği, yatış

sürecinde beslenme şekillerinin (biberon, fincan, enjektör) karşılaştırıldığı geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Anne sütü ve emzirmenin fiziksel, psikososyal, çevresel ve ekonomik yararları göz önüne alındığında emzirme sürecini negatif etkileyen faktörlerin çalışmalar ile net olarak ortaya konmasının ve gerekli iyileştirmelerin yapılmasının gerekliliği açıkça görülmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Butte NF, Lopez Alarcon MG, Garza C. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42519>. Accessed May 29, 2019
2. Lamberti LM, Walker CLF, Noiman A, Victora C, Black RE. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. BMC Public Health 2011;11:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-S3-S15>
3. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21 st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet 2016;387:475-490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
4. Batrick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. Pediatrics 2010;125:1048-1056. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1616>
5. Cattaneo A, Ronfani L, Burmaz T, Quintero Romero S, Macaluso A, Di Mario S. Infant feeding and cost of health care: a cohort study. Acta Paediatr 2006;95:540-546. <https://doi.org/10.1080/08035250500447936>
6. Yokoyama Y, Ueda T, Irahara M, Aono T. Releases of oxytocin and prolactin during breast massage and suckling in puerperal women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994;53:17-20. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(94\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0028-2243(94)90131-7)
7. Blomquist HK, Jonsbo F, Serenius F, Persson LA. Supplementary feeding in the maternity ward shortens the duration of breast feeding. Acta Paediatr 1994;83:1122-1126. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb18263.x>
8. Holmes AV, Auinger P, Howard CR. Combination feeding of breast milk and formula: Evidence for shorter breastfeeding duration from the National Health and Nutrition Examination Survey. J Pediatr 2011;159:186-191. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.006>
9. Lee HC, Kurtin PS, Wight NE, et al. A quality improvement project to increase breast milk use in very low weight infants. Pediatrics 2012;130:1679-1687. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0547>
10. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. Clin Perinatol 2010;37:217-245. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.01.013>
11. Davanzo R, Monasta L, Ronfani L, Brovedani P, Demarini S. Breastfeeding at NICU discharge: a multicenter Italian study. J Hum Lact 2013;29:374-380. <https://doi.org/10.1177/0890334412451055>
12. NICU by the numbers-Vermont Oxford Network. States with supportive breastfeeding policies have higher rates of discharge home on any human milk among surviving VLBW infants. Available at: <https://public.vtoxford.org>. Accessed September, 2019
13. Marmet C, Shell E. Training neonates to suck correctly. MCN Am J Matern Child Nurs 1984;9:401-407. <https://doi.org/10.1097/00005721-198411000-00009>
14. Mc Bride MC, Danner SC. Sucking disorders in neurologically impaired infants: Assessment and facilitation of breastfeeding. Clin Perinatol 1987;14:109-130.
15. Rigotti RR, de Oliveira MI, Boccolini CS. Association between the use of a baby's bottle and pacifier and the absence of breastfeeding in the second six months of life. Cien Saude Colet 2015;20:1235-1244. <https://doi.org/10.1590/1413-81232015204.00782014>
16. Neifert M, Lawrence R, Seacat J. Nipple confusion: toward a formal definition. J Pediatr 1995;126:125-129. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(95\)90252-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(95)90252-x)
17. Cronenwett L, Stukel T, Kearney M, et al. Single daily bottle use in the early weeks postpartum and breastfeeding outcomes. Pediatrics 1992;90:760-766.
18. Feinstein JM, Berkelhamer JE, Gruszka ME, Wong CA, Carey AE. Factors related to early termination of breastfeeding in an urban population. Pediatrics 1986;78:210-215. [https://doi.org/10.1016/0891-5245\(87\)90163-5](https://doi.org/10.1016/0891-5245(87)90163-5)
19. Castrucci BC, Hoover KL, Lim S, Maus KC. A comparison of breastfeeding rates in an urban birth cohort among women delivering infants at hospitals that employ and do not employ lactation consultants. J Public Health Manag Pract 2006;12:578-585. <https://doi.org/10.1097/00124784-200611000-00012>
20. Merewood A, Chamberlain LB, Cook JT, Philipp BL, Malone K, Bauchner H. The effect of peer counselors on breastfeeding rates in the neonatal intensive care unit: results of a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2006;160:681-685. <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.7.681>
21. Oza-Frank R, Bhatia A, Smith C. Impact of Peer Counselors on Breastfeeding Outcomes in a Nondelivery NICU Setting. Adv Neonatal Care 2014;14:1-8 <https://doi.org/10.1097/ANC.000000000000101>

22. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü (2019). 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. Available at: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2018/rapor/TNSA2018_ana_Rapor.pdf. Accessed October 24, 2019
23. Ahluwalia IB, Morrow B, Hsia J. Why do women stop breastfeeding? Findings from the pregnancy risk assessment and monitoring system. *Pediatrics* 2005;116:1408-1412. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0013>
24. Bai Y, Middlestadt SE, Joanne Peng CY, Fly AD. Predictors of continuation of exclusive breastfeeding for the first six months of life. *J Hum Lact* 2010;26:26-34. <https://doi.org/10.1177/0890334409350168>
25. Donath SM, Amir LH. Relationship between prenatal infant feeding intention and initiation and duration of breastfeeding: a cohort study. *Acta Paediatr* 2003;92:352-356. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00558.x>
26. Taylor JS, Risica PM, Cabral HJ. Why primiparous mothers do not breastfeed in the United States: a national survey. *Acta Paediatr* 2003;92:1308-1313. <https://doi.org/10.1080/08035250310006467>
27. Colaizy TT, Morriss FH. Positive effect of NICU admission on breastfeeding of preterm US infants in 2000 to 2003. *J Perinatol* 2008;28:505-510. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.32>

Etik kurul onayı: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 12.11.2019 tarih ve 2019-122 sayı ile onay alınmıştır.

İskemik inmede ekokardiyografi bulgularının inme şiddeti, hemorajik transformasyon ve kısa dönem prognoz ile ilişkisi

Relationship between echocardiography results with stroke severity, hemorrhagic transformation and short-term prognosis in ischemic stroke

Fettah Eren, Aydın Yıldıoğan, Güllü Eren, Ayşegül Demir, Kenan Demir

Gönderilme tarihi:09.02.2020

Kabul tarihi:08.06.2020

Özet

Amaç: İskemik inmelerin %20'sinde etiyolojide kardiyak emboliler vardır. Özellikle genç hastalarda bu oran daha yüksektir. Kardiyak hastalıklar inmede en önemli risk faktörlerindedir. Bu nedenle sol kalp ölçümlerinin inme şiddeti ve prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 70 iskemik inme hastası alındı. Özürlülük durumu, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ve modifiye Rankin skalası (mRS) ile değerlendirildi. 72 saat içinde transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı. NIHSS skoruna göre 0-7 hafif, 8-16 orta ve 16 üzeri ağır şiddette inme olarak gruplandırıldı. mRS 0-2 iyi, 2 üzerinde kötü fonksiyonel durum olarak değerlendirildi. Bir aylık süredeki NIHSS farkları belirlenip gruplandırıldı. Veriler SPSS Windows 21.0 sürümü ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada 70 (30 kadın, 40 erkek) hasta vardı. Yaş ortalamaları 66,73±11,62 idi. Sol ventrikül çapları; diyastol sonu 4,71±0,65, sistol sonu 3,02±0,82, diyastolik interventriküler septum 1,11±0,18, diyastolik posterior duvar 1,07±0,16 santimetre (cm) idi. Ejeksiyon fraksiyonu 55,58±8,02 idi. Sol atriyum 3,81±0,70 ve aortik anülüs 3,05±0,49 cm çapında idi. Başvuru NIHSS skoru yüksek olan gruplarda sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı daha yüksekti ($p=0,01$). Diğer TTE bulguları arasında fark yoktu ($p>0,05$). Hemorajik transformasyon, birinci ayda bakılan NIHSS skoru ve mRS ile TTE ölçümleri arasında ilişki yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Başlangıçtaki inme dizabilite şiddeti ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı ilişkilidir. İskemik inmede TTE bulguları ile prognoz ve hemorajik transformasyon arasında ilişki yoktur.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, transtorasik ekokardiyografi, özürlülük.

Eren F, Yıldıoğan A, Eren G, Demir A, Demir K. İskemik inmede ekokardiyografi bulgularının inme şiddeti, hemorajik transformasyon ve kısa dönem prognoz ile ilişkisi. Pam Tıp Derg 2020;13:587-592.

Abstract

Purpose: Cardiac embolism is 20% in etiology of ischemic strokes. This rate is higher especially in young patients. Cardiac diseases are the most important risk factors in stroke. Therefore, the relationship between left cardiac measurements with stroke severity and prognosis was investigated.

Materials and methods: Seventy ischemic stroke patients were included to the study. Disability was assessed by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin scale (mRS). Transthoracic echocardiography (TTE) was made within 72 hours. According to NIHSS, 0-7 mild, 8-16 moderate and over 16 severe stroke were grouped. mRS was evaluated as 0-2 good and over 2 poor state. Differences of NIHSS and mRS within one month were determined and grouped. The results were evaluated with SPSS Windows 21.0 version.

Results: Seventy patients (30 females, 40 males) were included to study. The mean age was 66.73±11.62 years. Left ventricular diameters was end-diastolic 4.71±0.65, end-systolic 3.02±0.82, diastolic interventricular septum 1.11±0.18 and diastolic posterior wall 1.07±0.16 centimeters (cm). The ejection fraction was 55.58±8.02. Left atrium was 3.81±0.70 and aortic annulus was 3.05±0.49 cm diameter. Left ventricular systolic and end-diastolic diameter were higher in the groups with high NIHSS score ($p=0.01$). There was no difference between the other TTE results ($p>0.05$). There was no correlation between hemorrhagic transformation, NIHSS and mRS score with TTE measurements at 1 month ($p>0.05$).

Conclusion: Initial stroke disability severity is associated with left ventricular systolic and end-diastolic diameter. There is no correlation between TTE results with prognosis and hemorrhagic transformation in ischemic stroke.

Fettah Eren, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye, e-posta: dreren42@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6834-0827) (Sorumlu Yazar)

Aydın Yıldıoğan, Arş. Gör. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, e-posta: ta_lip_38@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9482-6203)

Güllü Eren, Arş. Gör. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, e-posta: gulludogru7@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4033-7946)

Ayşegül Demir, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Konya, Türkiye, e-posta: D_Raysegul@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-5444-9837)

Kenan Demir, Doç. Dr. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye, e-posta: drkenan76@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-0037-0549)

Key words: Ischemic stroke, transthoracic echocardiography, disability.

Eren F, Yildogan A, Eren G, Demir A, Demir K. Relationship between echocardiography results with stroke severity, hemorrhagic transformation and short-term prognosis in ischemic stroke. Pam Med J 2020;13:587-592.

Giriş

İskemik inme, beynin belirli bir bölgesinin kan akımının kesintiye uğraması sonucu meydana gelen ve akut olarak çeşitli nörolojik semptomlar ile ortaya çıkan bir hastalıktır [1]. Koroner arter hastalığı ve kanserlerden sonra bazı kaynaklara göre üçüncü, bazılarında göre dördüncü en sık ölüm sebebidir. Özürüllüğe sebep olan hastalıklar listesinde ise travmadan sonra ikinci sırada yer almaktadır [2]. Bu kadar sık olması ciddi toplumsal, ailesel ve ekonomik sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle etiyolojik etmenlerin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kardiyak kökenli inmeler, tüm inmelerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır [3, 4]. Bunların yarısında etiyolojide aritmi vardır. Aritmiler içerisinde ise en sık atriyal fibrilasyon (AF) yer almaktadır. Tanısında kısa ve uzun çekim elektrokardiyografiler kullanılmaktadır. Aritmi dışı kardiyak hastalıkların ve kriptojenik inmelerin değerlendirilmesinde ise ekokardiyografi gerekmektedir. Transözofageal ekokardiyografi (TEE) kardiyomembolik inmede intrakardiyak ve sol atriyal trombüsü dışlamakta daha duyarlıdır. Ancak transtorasik ekokardiyografi (TTE) daha kolay ulaşılabilen ve uygulanabilen bir inceleme yöntemidir [5].

Daha önce yapılan çalışmalarda kardiyak ölçümlerin inme şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu ölçümler ile inme prognozunun da öngörülebileceği belirtilmiştir. Özellikle sol ventrikül çaplarının ve sol ventrikül fonksiyonlarının iskemik inme ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [6]. Bu şekilde prognostik faktörlerin belirlenmesi hastalığın önlenmesinde ve tedavi planlamasında önemlidir [7]. Bu nedenle iskemik inmede sol ventrikül ve sol atriyum ölçümlerinin inme şiddeti, inme prognozu, hemorajik transformasyon ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma iskemik inme tanısı ile takip edilen hastalar üzerinde yapıldı. TTE ile sol

ventrikül ve atriyum ölçümlerinin inme şiddeti ve iyileşme süreci ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yerel etik onayı alındı.

Çalışmaya Mart 2017 ile Haziran 2019 tarihleri arasında iskemik inme tanısı ile takip edilen 70 hasta alındı. Semptom-kapı zamanı 0-36 saat olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Difüzyon ağırlıklı beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile iskemik inme tanısı doğrulandı. Eş zamanlı çekilen beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) ile intraserebral hemoraji ekarte edildi. Sol kalp ölçümlerini etkileyebilecek hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrolsüz hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), kalp kapak değişimi, ileri derecede kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı olan, koroner arter bypass, pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopati, aort stenozu, kardiyak aritmi öyküsü olan, 18 yaş altı ve 85 yaş üzeri hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca konjenital beyin anomalisi, kitlesel beyin lezyonu olan, rekürren inme, hemorajik inme, serebral enfektif hastalık geçiren, taburculuktan sonra 1. ayda kontrole gelmeyen ve BBT çekilmeyen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, başlangıç semptomu, sahip olduğu hastalıklar, kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandı. Bilinç bozukluğu, motor, duyuşsal, görsel ve kraniyal sinir semptomları değerlendirildi. Anterior ve/veya posterior dolaşım oklüzyonu ayırımına BBT, difüzyon MRG ve klinik bulgular ile birlikte karar verildi. Rutin elektrokardiyografi ve yirmi dört saat holter elektrokardiyografi ile atriyal fibrilasyon araştırıldı. Semptomların başlanmasından sonra ilk 72 saat içinde hastalara 1-5 MHz transduser kullanılarak Philips CX50 xMATRIX cihazı ile TTE yapıldı. Bütün ölçümler çalışma dizaynından haberi olmayan aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Sol ventrikül diyastol sonu çapı (normal aralık (NA): 3,8-5,6 santimetre (cm)), sistol sonu çapı (NA: 2,0-4,1 cm), diyastolik interventriküler septum çapı (NA: 0,5-1,1 cm), diyastolik posterior duvar

çapı (NA: 0,7-1,1 cm) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) (NA: >%55) ölçüldü. Sol atriyum (NA: 1,9-4,0 cm) ve aortik anülüs çapı (NA: 2,0-3,7 cm) değerlendirildi.

Hastanede yatış sürecinde klinik nörolojik durumda bozulma olması halinde acil olarak ve taburculuktan sonra 1. ayda poliklinik kontrolünde rutin olarak BBT ile parankimal lezyon ve hemorajik transformasyon durumu değerlendirildi. Başvuruda ve 1. ayda inme şiddeti ve fonksiyonel durumu değerlendirmek için National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ve modifiye Rankin skalası (mRS) kullanıldı [8, 9]. Hastalar NIHSS sonuçlarına göre 0-7 hafif, 8-16 orta ve 16 üzeri ağır şiddette inme olarak gruplandırıldı. mRS sonuçlarına göre 0-2 puan iyi, 2 puan üzeri kötü fonksiyonel sonlanım olarak değerlendirildi. Bir aylık süredeki NIHSS puan farkı hesaplandı. Pozitif fark klinik kötüleşme, 0-3 puan azalma hafif düzelme, 3 puan üzeri azalma belirgin düzelme olarak kabul edildi. Tüm bu veriler sonucunda hastalar gruplara ayrıldı. Gruplar kendi içerisinde TTE bulgularına göre karşılaştırıldı.

Verilerin analizi için SPSS 21.0 Package Software (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Armonk, NY, ABD) analiz programı kullanıldı. Normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalaması±standart sapma ve minimum-maksimum değerler ile ifade edildi. Numerik veriler arası ilişki Spearman's Korelasyon testi ile değerlendirdi. Ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T, Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. r değeri=0,26-0,49: zayıf ve 0,50-0,69: orta korelasyon olarak kabul edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya 30 (%42,9) kadın ve 40 (%57,1) erkek olmak üzere toplam 70 hasta alındı. Yaş ortalaması $66,73\pm 11,62$ (31-84) yılı. Hastaların 23 (%32,9)'ü bilinç bozukluğu, 31 (%44,3)'i kas gücü kaybı, 38 (%54,3)'i duyu bozukluğu, 14 (%20)'ü serebellar semptomlar, 7 (%10)'si

vizüel semptomlar ve 22 (%31,4)'si kraniyal nöronal semptomlar ile başvurdu. Hastaların 48 (%68,6)'inde anterior ve 22 (%31,4)'sinde posterior vasküler alanlarda iskemi belirlendi.

NIHSS skoru ortalaması başvuruda $9,31\pm 4,21$ (3-19) iken birinci aydaki takipte $6,65\pm 3,83$ (1-17) idi. mRS başvuruda $3,20\pm 1,05$ (1-5) iken birinci ayda $2,45\pm 1,27$ (0-4) idi. Hastaların 5 (%7,1)'inde serebral hemorajik transformasyon belirlendi. Hastalar gruplara ayrıldığında başvuruda 24 (%34,3) hastada hafif, 36 (%51,4) hastada orta, 10 (%14,3) hastada ağır şiddette inme vardı. Birinci ayda 49 (%70) hastada hafif, 18 (%25,7) hastada orta, 3 (%4,3) hastada ağır şiddette inme vardı. Başvuruda 19 (%27,1) hastada iyi ve 51 (%72,9) hastada kötü fonksiyonel durum saptandı. Birinci ayda 36 (%51,4) hastada iyi ve 34 (%48,6) hastada kötü fonksiyonel durum saptandı. Bir ay içindeki NIHSS farkı incelendiğinde hastaların 7 (%10)'sinde klinik kötüleşme, 43 (%61,4)'ünde hafif ve 20 (%28,6)'sinde belirgin düzelme olduğu görüldü (Tablo 1).

TTE sonucunda: sol ventrikül diyastol sonu çapı $4,71\pm 0,65$ (3,5-8,0) cm, sistol sonu çapı $3,02\pm 0,82$ (2,1-7,2) cm, diyastolik interventriküler septum çapı $1,11\pm 0,18$ (0,8-1,7) cm, diyastolik posterior duvar çapı $1,07\pm 0,16$ (0,8-1,7) cm idi. EF: $55,58\pm 8,02$ (52-66) olarak ölçüldü. Sol atriyum çapı $3,81\pm 0,70$ (2,4-6,5) cm ve aortik anülüs çapı $3,05\pm 0,49$ (2,1-4,5) cm idi.

Başvuruda NIHSS skoru yüksek olan gruplarda sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı daha büyüktü ($p=0,01$). NIHSS skoru arttıkça sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapı büyümekteydi ($p=0,01$; $r=0,51$). İnterventriküler septum çapı, diyastolik posterior duvar çapı, EF, sol atriyum çapı ve aortik anülüs çapı belirlenen özürülülük grupları arasında benzerdi (sırasıyla $p=0,85$; $p=0,88$; $p=0,20$; $p=0,71$; $p=0,47$) (Tablo 2). Birinci ayda inme şiddeti ve fonksiyonel durum grupları arasında TTE ölçümleri benzerdi ($p>0,05$). Ayrıca hemorajik transformasyon ve klinik düzelme grupları ile TTE ölçümleri arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 1. Başvuruda ve birinci ayda inme şiddeti ve fonksiyonel durum gruplarına göre hasta sayısı ve oranları

	Hafif inme şiddeti		Orta inme şiddet		Ağır inme şiddeti	
	n	%	n	%	n	%
NIHSS						
Başvuruda	24	34,3	36	51,4	10	14,3
Birinci ayda	49	70	18	25,7	3	4,3
	İyi fonksiyonel durum		Kötü fonksiyonel durum			
mRS						
Başvuruda	19	27,1	51	72,9		
Birinci ayda	36	51,4	34	48,6		

n: sayı, %: yüzde, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modifiye Rankin skalası

Tablo 2. İnme başlangıcında özürüllük gruplarına göre transtorasik ekokardiyografi bulguları

	NIHSS (0-7) Hafif (n=24)	NIHSS (8-16) Orta (n=36)	NIHSS (16 üstü) Şiddetli (n=10)	p değeri
	Ortalama±SD (min-maks)	Ortalama±SD (min-maks)	Ortalama±SD (min-maks)	
Sol ventrikül (cm)				
Diyastol sonu	4,50±0,43 (3,9-5,5) 2,76±0,61 (2,1-4,3)	4,70±0,56 (3,5-6,3)	5,2±1,05 (4,2-8,0)	0,01*
Sistol sonu	1,10±0,18 (0,8-1,6)	3,05±0,66 (2,1-4,8)	3,56±1,41 (2,2-7,2)	0,01*
IV septum	1,05±0,13 (0,8-1,4)	1,13±0,19 (0,9-1,7)	1,10±0,17 (0,9-1,3)	0,85
Posterior çap		1,08±0,18 (0,8-1,7)	1,08±0,16 (0,9-1,3)	0,88
EF (%)	57,0±4,10 (52-66)	55,25±4,31 (52-63)	53,40±2,76 (52-61)	0,20
Sol atriyum (cm)	3,73±0,63 (2,4-4,9)	3,78±0,60 (5,6-5,2)	4,15±1,13 (2,8-6,5)	0,71
Aortik anülüs (cm)	2,93±0,4 (2,2-3,6)	3,07±0,47 (2,1-4,2)	3,25±0,67 (2,3-4,5)	0,47

IV: interventriküler, cm: santimetre, %: yüzde, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, SD: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Tartışma

İskemik inme, oldukça sık görülen, mortalite ve özürüllük potansiyeli yüksek olan bir hastalıktır. Hastalığın tanı ve tedavisinde çok önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen en etkili tedavi basamağını birincil ve ikincil koruma yöntemleri oluşturur [10, 11]. Bu nedenle inme etiyojisinde bulunan risk faktörlerinin belirlenmesi, prognozun tespit edilip uygun

tedavi yöntemlerinin sağlanması gerekmektedir. İnme şiddetine ve prognoza karar vermek için birçok biyokimyasal, klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik belirteç kullanılmaktadır [12-14].

Sol atriyum çapı ile inme şiddeti ve prognozu arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalar sol atriyum çapının iskemik inme için risk oluşturabileceğini ve inme

prognozunu öngörmede kullanılabileceğini göstermiştir. Bu çaptaki genişlemenin trombüs oluşumunu kolaylaştırdığı ve inme şiddetini artırdığı belirtilmektedir [15, 16]. Ancak ölçüm yönteminin nasıl olması gerektiği tartışmalıdır [17]. Sol atriyum çapı kişilerin yapısal özellikleri ve eşik eden hastalıkları ile de yakından ilişkilidir. Sol atriyum genişliğinin AF ile de ilişkili olabildiği ve aritmi taranmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır [18, 19]. Bizim çalışmamızda ölçümleri etkileyebilecek hastalıklar dışlanmasına rağmen sol atriyum çapı ile inme şiddeti ve prognozu arasında ilişki saptanmamıştır.

EF ile inme şiddeti ve prognoz ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında, düşük EF değeri olan hastaların başvuruda, 24. saatte ve 7. günde NIHSS skorlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yine EF değeri düşük olan hastaların 7. gün ve 3. aydaki mRS değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [20]. EF ile serebral iskemik alan hacminin ilişkili olduğu, EF düştükçe iskemi alanının arttığı gösterilmiştir [20, 21]. Ancak bazı çalışmalar ise EF düşüklüğü ile inme şiddeti ve prognozun ilişkili olmadığını belirtmektedir. Ancak bu ilişkinin NIHSS ve lipid profili ile birleştirilerek açıklanabileceği vurgulanmıştır [22]. Bizim çalışmamızda hem başvuruda hem de birinci ayda inme özüllülük durumu ile EF değerinin ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu durum EF, NIHSS skoru ve kan lipid düzeyinin birlikte değerlendirilmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Sol ventrikülün anatomik yapısı ve ölçümleri üzerine geniş sağlıklı popülasyonda çalışmalar yapılmıştır. Bu yapının bozulmasının inme riskini artırabileceği belirtilmesine rağmen prognostik değeri hakkında bilgiler yetersizdir. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapının EF ile ilişkili olduğu, düşük EF nin inme şiddetini artırarak kötü prognoza neden olduğu bilinmektedir. Özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile birlikte çap artışının da olmasının daha değerli olabildiği düşünülmektedir [20, 23]. Bizim çalışmamızda EF değeri ile ilişkisiz olarak sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapının, başlangıç inme şiddeti ile ilişkili olduğu ancak prognoz tayininde kullanılamayacağı gösterilmiştir. Diyastolik posterior duvar, interventriküler septum ve aortik anülüs çapının inme şiddeti ve prognozu ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, görülmektedir ki iskemik inme ile kardiyak hastalıklar yakından ilişkilidir.

Sol kalp fonksiyonu ve çaplarının iskemik inme şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışma ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapının inme şiddeti ile ilişkili olduğu, çap arttıkça inme şiddetinin arttığı ortaya konulmuştur. TTE bulguları ile prognoz ve hemorajik transformasyon arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları: İskemik inmede aritmiyi dışlamak için 24 saat ritim holter her zaman yeterli değildir. Sol ventrikül fonksiyonlarını belirgin olarak etkileyen hastalıklar dışlanmıştır. Ancak bunlar dışında daha birçok hastalık sol ventrikül fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Hastalara TEE yapılmamış olup intrakardiyak trombüs hakkında bilgi yoktur. Özüllülük ve fonksiyonel durumun değerlendirildiği alt grupların hasta sayısı azdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Prevention S. Guidelines for medical treatment for stroke prevention. Ann Intern Med 1994;121:54-55. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-1-199407010-00009>
2. Chwojnicki K, Ryglewicz D, Wojtyniak B, et al. Acute ischemic stroke hospital admissions, treatment and outcomes in Poland in 2009-2013. Front Neurol 2018;9:134. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00134>
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment Stroke 1993;24:35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
4. Kistler JP. The risk of embolic Stroke-another piece of the puzzle. N Engl J Med 1994;331:1517-1519. <https://doi.org/10.1056/NEJM199412013312211>
5. Fralick M, Goldberg N, Rohailla S, et al. Value of routine echocardiography in the management of stroke. CMAJ 2019;191:853-859. <https://doi.org/10.1503/cmaj.190111>
6. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. Mayo Clin Proc 2004;79:1008-1014. <https://doi.org/10.4065/79.8.1008>
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2018;49:46-110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>

8. Williams LS, Yılmaz EY, Lopez Yunez AM. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH Stroke Scale. *Stroke* 2000;31:858-862. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.4.858>
9. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials. *Stroke* 2017;48:2007-2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017866>
10. Geary L, Hasselström J, Carlsson AC, Eriksson I, von Euler M. Secondary prevention after stroke/transient ischemic attack: a randomized audit and feedback trial. *Acta Neurol Scand* 2019;140:107-115. <https://doi.org/10.1111/ane.13109>
11. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127:6-245. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828124ad>
12. Modrego PJ, Pina MA, Fraj MM, Llorens N. Type, causes, and prognosis of stroke recurrence in the province of Teruel, Spain. A 5-year analysis. *Neurol Sci* 2000;21:355-360.
13. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke a systematic review. *Stroke* 2009;40:380-389. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.528752>
14. Zappasodi F, Croce P, Giordani A, et al. Prognostic value of EEG microstates in acute stroke. *Brain Topogr* 2017;30:698-710. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0572-0>
15. Bouzas Mosquera A, Broullón FJ, Álvarez García N, et al. Left atrial size and risk for all-cause mortality and ischemic stroke. *CMAJ* 2011;183:657-664. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091688>
16. Xue J, Lin Y, Huang W, et al. Left atrial size and risk of recurrent ischemic stroke in a Chinese population. *Brain Behav* 2017;7:702. <https://doi.org/10.1002/brb3.702>
17. Faustino A, Providência R, Barra S, et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:1-12. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-28>
18. Jarvie JL, Foody JM. Recognizing and improving health care disparities in the prevention of cardiovascular disease in women. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:488-496. <https://doi.org/10.1007/s11886-010-0135-4>
19. Charchar FJ, Bloomer LD, Barnes TA, et al. Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet* 2012;379:915-922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61453-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61453-0)
20. Milionis H, Faouzi M, Cordier M, D'Ambrogio-Remillard S, Eskandari A, Michel P. Characteristics and early and long-term outcome in patients with acute ischemic stroke and low ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013;168:1082-1087. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.036>
21. Adeoye AM, Ovbiagele B, Akinyemi JO, Ogah OS, Akinyemi R, Gebregziabher M. Echocardiographic abnormalities and determinants of 1 month outcome of stroke among West Africans in the SIREN study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:010814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010814>
22. Wouters A, Nysten C, Thijs V, Lemmens R. Prediction of outcome in patients with acute ischemic stroke based on initial severity and improvement in the first 24 h. *Front Neurol* 2018;9:308. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00308>
23. Choi JY, Cha J, Jung JM, Seo WK, Oh K, Cho KH. Left ventricular wall motion abnormalities are associated with stroke recurrence. *Neurol* 2017;88:586-594. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003588>

Bu çalışma Ekim 2019'da (3. Ulusal İnme Akademisi Kongresi-Bodrum) e-poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Etik onayı: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.11.2019 tarih ve 2019/325 karar sayısı ile yerel etik onayı alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

F.E., A.T.Y. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.E., G.E., A.D., K.D. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini F.E., A.T.Y., G.E., A.D., K.D. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü F.E. ve G.E. tarafından yazılmış, A.T.Y., A.D., K.D. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Postmenopozal Tip-2 diyabetes mellitus'lu hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskinin ve kemik Turnoveri'nin değerlendirilmesi

Evaluation of osteoporosis and the risk of secondary fractures in postmenopausal 55-60 years old patients with type-2 diabetes mellitus

Oğuzhan Aksu, Diğdem Aydın Yılmaz

Gönderilme tarihi:27.03.2020

Kabul tarihi:08.06.2020

Özet

Amaç: Diabetes mellitus insulin sekresyonu, insulin etkisi veya her ikisinde olan bozukluktan kaynaklanan bir metabolik hastalıktır. Tip 2 DM hastalarda KMD değerlerinden bağımsız olarak kırık riskinde artış olduğunu gösteren meta analizler mevcuttur. Tip 2 DM hücrel ve ekstrasellüler matriks bozukluklarını tetikleyerek kemik dansitesi, kalitesini ve direncini olumsuz yönde etkiler. Tip 2 DM'de insulin direnci osteoblast aktivitesini ve proliferasyonunu bozar, osteoklast aktivitesini ise öne çıkarır bu şekilde remodellingde dengesizliğe neden olur. Hiperglisemi hücrel düzeyde bozukluğa neden olarak osteoblast disfonksiyonuna zemin hazırlar. Anormal kollajen sentezi, aberan kollajen yapısı ve dizilimi ikincil olarak advanced glycation end products (AGEs) oluşumu ile sonuçlanıp ekstrasellüler matriks bozukluğuna neden olur. Hiperglisemi ve AGEs yüksek KMD'sine rağmen kemik gücünde azalmaya neden olur. Hipergliseminin indüklediği insulin direnci osteoblast ve osteoklast işlev bozukluğuna yol açar. Diyabette kemik fragilitesindeki artış pentosidin ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda postmenopozal Tip 2 DM hastalarda kontrol grubuna göre diyabete bağlı olarak artmış kırık riskini ortaya koymak için WHO FRAX ölçeğini kullanarak hesapladığımız kırık riski yüzdesi ile kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin düzeylerinin ilişkisini göstermeyi planladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 55-65 yaş arası 80 postmenopozal kadın alındı. 50 kişi Tip 2 DM grubuna ve 30 kişi (DM olmayan) kontrol grubuna alındı. Çalışmaya sekonder osteoporoz nedenlerine sahip hastalar alınmadı.

Bulgular: Diyabetik ve kontrol grubu arasında kırık riski yüzdeleri ve kemik turnover belirteçleri, pentosidin, sclerostin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca kırık riski yüzdesi, KMD değerleri ile serumda bakılan belirteçler arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Diyabetik hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskini değerlendirmede KMD yetersiz olup, kandaki belirteçlerden faydalanılması ve FRAX'a entegre edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, diyabet, kırık riski.

Aksu O, Yılmaz DA. Postmenopozal Tip-2 diyabetes mellitus'lu hastalarda osteoporozla bağlı kırık riskinin ve kemik Turnoveri'nin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:593-604.

Abstract

Purpose: Diabetes mellitus is an effective metabolic disease caused by disorder in insulin secretion, insulin effect, or both. There are meta-analyses showing that there is an increase in the risk of fracture in type 2 DM patients regardless of their BMD values. Type 2 DM triggers cellular and extracellular matrix disorders, negatively affecting bone density, quality and resistance. In type 2 DM, insulin resistance disrupts osteoblast activity and proliferation, emphasizes osteoclast activity, thereby causing an imbalance in remodeling. Hyperglycemia prepares the ground for osteoblast dysfunction by causing cellular impairment. Abnormal collagen synthesis, aberrant collagen structure and sequencing result in secondary glycation end products (AGEs) formation and this causes extracellular matrix disorder. Hyperglycemia and AGEs cause a decrease in bone strength despite high BMD. Insulin resistance induced by hyperglycaemia leads to osteoblast and osteoclast dysfunction. The increase in bone fragility in diabetes has been associated with pentosidine. In our study, to reveal the risk of increased fracture due to diabetes in postmenopausal Type 2 DM patients compared to the control group, we planned to show the relationship between the percentage of fracture risk calculated using the WHO FRAX scale and bone turnover markers, sclerostin and pentosidine levels.

Material and methods: In total, 80 postmenopausal women between ages 55-65 were included to this study. 50 patients with type 2 DM for DM group and 30 patients were chosen for control group. Patients who have secondary osteoporosis were excluded.

Results: As a result of study there was no significant difference between with diabetics and control group as following parameters: Bone turnover markers, pentosidin and sclerostin levels and fracture risk percentages.

Oğuzhan Aksu, Uzm. Dr. Aydın Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Aydın, Türkiye, e-posta: droaksu@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4666-7129) (Sorumlu Yazar)

Diğdem Aydın Yılmaz, Uzm. Dr. Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Sancaktepe Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye, e-posta: drdidem.aydin@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-7981-8045)

Conclusion: In diabetic patients, KMD is insufficient to evaluate the risk of fracture due to osteoporosis and new studies are needed to use tokens in the blood and integrate into THE FRAX.

Key words: Osteoporosis, diabetes, fracture risk.

Aksu O, Yılmaz DA. Evaluation of osteoporosis and the risk of secondary fractures in postmenopausal 55-60 years old patients with type-2 diabetes mellitus. Pam Med J 2020;13:593-604.

Giriş

Osteoporoz (OP) sık görülen metabolik kemik hastalığı olup 80 yaş üzeri kadınlarda %70 oranında görülür. Özellikle kalça ve omurga kırıkları artmış mortalite, morbidite ve yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır [1]. Postmenopozal OP Tip 1 ve senil OP ise Tip 2 olarak tanımlanmıştır [2, 3]. Kırık oluşmasında risk faktörleri olarak yaş, cinsiyet, düşük beden kitle indeksi (BKİ), önceki kırık öyküsü, ailede kalça kırığı öyküsü, glukokortikoid kullanımı, sigara, alkol kullanımı gibi nedenler gösterilmiştir [4]. KMD ölçümü halen kırık riskini en iyi gösteren parametredir. Fracture assessment tool (FRAX) ülkeye özgü FRAX hesaplama aracı ile kırık riski yüzdesi vermektedir. FRAX klinik risk faktörleri, yaş, BKİ ve KMD değerleri ile hesaplanan bir yüzde değeri vermektedir [5].

Tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında diyabeti olmayanlara göre hem kalça hem de vertebrada %3 oranında artmış KMD değerleri saptanmıştır. KMD'deki bu artış BKİ ve yaş gibi karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesinden sonra da anlamlılığını kaybetmemiştir. Ancak kırık riskinin KMD değerlerinden bağımsız olarak Tip 2 DM' de artmış olarak saptandığı meta analizler mevcuttur [5, 6]. DM'de osteoporotik fraktür riskini artıran mekanizmalar; negatif kalsiyum dengesine yol açan artmış üriner kalsiyum ekskresyonu ve azalmış kalsiyum emilimi, bozulmuş renal fonksiyon, vitamin D metabolizmasındaki değişiklikler, kollajende artmış glikozilasyon son ürünleri (AGEs) ve mikroangiopatidir [7, 8]. AGEs osteoklastik aktiviteyi artırır [9]. AGEs'nin osteoblastlarda matür kemik oluşumunu düzenleyen osteokalsin ve Tip 1 kollajen sentezi üzerine negatif etkili olduğu görülmüş [10] ve postmenopozal Tip 2 DM'li hastalarda vertebra fraktür riski ile pentosidin düzeylerinin ilişkisi gösterilmiştir [11].

Sclerostin osteositlerden salınan SOST gen ürünü ve monomerik bir glikoproteindir. Osteoblastlardaki reseptörüne bağlanarak Wnt

sinyalizasyonu inhibe eder [12, 13]. Wnt sinyali ile osteoblastik kemik oluşumu düzenlenmektedir [14]. Bu yolakta inhibisyon kemik dokuda frajiliteye neden olmaktadır. Osteoporotik olan Tip 2 DM hastalarda sclerostin düzeyleri yüksek bulunmuştur [15, 16].

Çalışmamızda postmenopozal Tip 2 DM hastalarda kontrol grubuna göre diyabete bağlı olarak artmış kırık riskini ortaya koymak için, KMD skoru ve kemik belirteçleri kullanılarak diyabetin kemik kalitesine olan etkisini ve kırık riskini artırdığını ileri tekniklere gerek kalmadan değerlendirilmesinin önemini vurgulamak istedik.

Gereç ve yöntem

Çalışmaya polikliniğine başvuran 55-65 yaş arası 80 postmenopozal kadın hasta alındı. Çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı ve her hasta çalışma öncesi izin formunu imzaladı ve gönüllü olarak çalışmaya katıldı.

Diyabetik gruba, AKŞ \geq 126 mg/dl, OGTT ile 2. saat \geq 200 mg/dl, HbA1c \geq 6,5 kriterlerini karşılayarak tanı almış, en az 1 yıldır takipli 50 hasta alındı, kontrol grubu için ise diyabetik olmayan 30 kişi alındı. Elli beş ve altmış beş yaş aralığında hastalar, ilk olarak menopoz tanılarının doğrulanması açısından incelendi. En az bir yıldır amenoreesi olan hastalar postmenopozal olarak kabul edildi.

Çalışmaya glukokortikoid, bifosfonat, diğer antirezortif ajanlar, hormon replasmanı, antikoagülan ve anti epileptik kullananlar dâhil edilmedi.

Hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı, ileri karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği (kreatinin $>$ 1,4 mg/dl), malignite, romatoid artrit, renal replasman tedavisi almış olanlar çalışma dışı bırakıldı.

KMD ölçümü DEXA yöntemi ile (GE Lunar Prodigy) lumbal vertebra ve sol femur boyun bölgesinden yapıldı. L2-L4 vertebra ve femur boyun KMD'si g/cm² ve T skoru olarak ölçüldü. Hastaların, geçmiş kırık öyküsü, hastalıkları, kullandığı ilaçlar, alışkanlıkları, ailede kırık öyküsü sorgulandı. Yaş, boy, vücut ağırlığı, BKİ, femur boyun KMD g/cm² ve anamnez bilgileri kullanılarak WHO tarafından kabul edilen www.shef.ac.uk/FRAX/tool, FRAXTURK Türkiye versiyonu ile 10 yıllık kalça ve major kırık riski hesaplandı. Serum örneklerinde; açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1C, kreatinin, alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), kalsiyum, magnezyum, fosfor, D vitamini, TSH ve PTH ölçüldü. Procollagen type 1 N terminal propeptid (PINP), C terminal telopeptid (CTX), pentosidin, sclerostin ELISA kitleri ile çalışıldı. Biyokimyasal parametreler Beckman Coulter AU5800, JAPAN cihazında spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. TSH Beckman Coulter Unicel DXI 800, USA cihazında chemiluminesence immunoassay yöntemi ile PTH Roche Cobas E601, Tokyo, JAPAN cihazı ile electrochemiluminesence immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

PINP, CTX, pentosidin ve sclerostin düzeyleri, dondurulmuş serum örnekleri oda sıcaklığında eritildikten sonra her biri ayrı ticari kitler (Cloud Clone Corp. Enzyme-linked immunosorbent assay kit, Houston, USA Precoated plate) ile competitive inhibition enzyme immunoassay tekniği (ELx 50 Biotek instrument ile yıkama) (Orgaron Teknika Microwell system cihazı ile okuma) kullanılarak

İstatistikle için veri analizinde IBM SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Tüm parametreler için tanımlayıcı istatistikler oluşturuldu. Aritmetik ortalama (mean) ve standart deviasyonlar hesaplandı. Ek hastalıklar arasındaki ilişki Pearson chi-square testi çapraz tablo ile değerlendirildi.

Normalite testi olarak Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Kolmogorov Smirnov testine göre dağılımı normal olmayan verileri değerlendirmek için Mann-Whitney U testi, normal dağılımlı veriler için t-test kullanıldı. Tüm parametreler için bağımsız örneklem testi yapıldı.

Kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin düzeylerinin, osteoporotik kırık riski yüzdeleri ve kemik dansitometrik ölçümleri üzerine etkisini değerlendirmek için Pearson korelasyon testi, Mann-Whitney testi, regresyon analizi ve bağımsız örneklem testi kullanıldı. Bu korelasyon testleri diyabetik grup ve HbA1c %7 den düşük ve yüksek olan alt gruplar için yinelenildi. İstatiksel anlamlılık için p değeri < 0,05 kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza aldığımız 80 hastanın tanımlayıcı demografik biyokimyasal, hormonal ve kemik turnover değerleri ile kemik kırık riskleri Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Her iki grup için yine ayrı ayrı tanımlayıcı analizler yapıldı. DM grubunda DM süresi 7.08±3.98 yıl, açlık kan şekeri 205,88±103 mg/dl, HbA1c 7,87±1,70 olarak hesaplandı. D Vitamini diyabetik grupta 11,96±13,26 kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.

DM grubu ve kontrol grubu için bağımsız örneklem testi uygulandı (Tablo 3 ve 4). Procollagen type 1 N terminal propeptid (PINP), Mg, vitamin D için p<0,05 olup diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyabetik ve kontrol grubu için ayrı ayrı kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin ile kırık riski yüzdesi, T skoru, KMD korelasyonu araştırmak için pearson korelasyon testi yapıldı. Kontrol grubunda *Pentosidin* ile majör osteoporotik kırık riski yüzdesi ile p değeri 0,012. Kalça kırık riski yüzdesi ile KMD, T skoru ve majör osteoporotik kırık riski yüzdesi arasındaki p değeri 0,00 hesapladı. Diyabetik grupta *Pentosidin* ile PINP arasındaki p değeri 0,048, *CTX* ile PINP arasındaki p değeri 0,017 korelasyon saptandı. Ek hastalıklar arasındaki ilişki Pearson chi-square testi ile değerlendirildi (Tablo 5). Ki kare: 9,608, p:0,048, hipertansiyon diyabetik grupta 11 kişide kontrol grubunda 4 kişide görülmüş olması diyabetin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri düşünüldüğünde anlamlı kabul edilebilir. DM ve ek hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastalarda demografik özellikler, biyokimyasal ve hormonal parametreler

	Mean±SD	minimum	maximum
Yaş (yıl)	59,85±3,31	55,0	65,0
Boy (cm)	158,13±5,42	145,0	170,0
Vücut ağırlığı (kg)	76,78±13,57	54,0	120,0
Beden kitle indeksi (kg/cm ²)	31,27±5,53	22,3	53,3
Diyabet süresi (yıl)	4,43±4,66	0,0	15,0
Menopoz süresi (yıl)	11,76±4,71	0,0	25,0
AKŞ (mg/dl)	166,58±96,5	52,0	543,0
Kreatinin (mg/dl)	0,87±0,17	,6	1,3
HbA1c (%)	6,99±1,77	4,9	12,8
AST (U/L)	25,58±17,02	13,0	164,0
ALT (U/L)	24,35±33,04	7,0	305,0
ALP (U/L)	81,89±37,89	30,0	364,0
Kalsiyum (mg/dl)	9,44±0,45	8,0	10,4
Fosfor (mg/dl)	3,71±0,53	3,0	5,0
Magnezyum (mg/dl)	1,94±0,17	1,6	2,4
PTH (pmol/ml)	53,80±24,53	17,6	145,0
TSH (uU/ml)	2,07±2,52	,0	19,7
D Vitamini (ng/ml)	14,74±14,54	3,0	70,0

Tablo 2. Tüm hastalarda KMD değerleri, CTX, PINP, pentosidin ve sclerostin belirteçleri ve kırık riski yüzdeleri (FRAX)

	Mean ± SD	minimum	maximum
Sclerostin (ng/ml)	0,33±0,41	,1	3,5
PINP (pg/ml)	46,54±52,31	8,7	291,8
Pentosidin (ng/ml)	4,19±0,45	3,2	5,1
CTX (pg/ml)	475,05±264,15	5,0	1257,1
T SKORU (kalça SD)	-1,17±1,12	-6,0	,7
BMD (g/cm ²) (kalça)	0,88±0,16	,2	1,2
Kalça kırık riski % (FRAX)	1,27±5,34	0,0	48,0
Majör osteoporotik kırık riski % (FRAX)	5,32±6,36	,9	54,0

CTX: C terminal telopeptid

PINP: Procollagen type 1 N terminal propeptid

FRAX: Fracture assesment tool

BMD: Bone Mineral Density

Tablo 3. Diyabetik ve kontrol grubun demografik özellikler, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması

	DM (-) n=30 Mean±SD	DM (+) n=50 Mean±SD	p
Yaş (yıl)	59,47±3,57	60,08±3,16	0,426
Boy (cm)	158,13±5,12	158,12±5,64	0,992
Vücut ağırlığı (kg)	74,95±12,72	77,88±14,07	0,353
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	31,33±4,77	31,23±5,99	0,939
Diyabet Süresi (yıl)	0,00	7,08±3,98	0,00
Menopoz süresi (yıl)	11,17±4,38	12,12±4,90	0,384
AKŞ (mg/dl)	101,40±20,8	205,68±103	0,00
Kreatinin (mg/dl)	0,85±0,1	0,88±0,20	0,380
HBA1C %	5,53±0,3	7,87±1,70	0,00
AST (U/L)	29,37±25,94	23,30±7,40	0,124
ALT (U/L)	30,13±52,46	20,88±9,91	0,227
ALP (U/L)	88,87±54,39	77,70±22,71	0,204
Kalsiyum (mg/dl)	9,47±0,4	9,42±0,45	0,609
Fosfor (mg/dl)	3,77±0,5	3,68±0,55	0,484
Magnezyum	2,05±0,15	1,87±0,16	0,00
PTH (pmol/ml)	51,73±20,03	55,04±26,98	0,563
TSH (uU/ml)	2,37±2,08	1,88±2,75	0,398
D vitamini (ng/ml)	19,37±15,61	11,96±13,26	0,027

Tablo 4. Diyabetik ve kontrol grubun kemik turnover belirteçleri, pentosidin, sclerostin düzeyleri, KMD ve kırık riski yüzdeleri açısından değerlendirilmesi

	DM (-) n=30 Mean±SD	DM (+) n=50 Mean±SD	p
PINP (pg/ml)	63,35±81,06	36,45±15,70	0,025
CTX (pg/ml)	529,74±285,27	442,24±247,7	0,153
Pentosidin (ng/ml)	4,29±0,43	4,12±0,45	0,112
Sclerostin (ng/ml)	0,24±0,05	0,38±0,50	0,153
TSKORU (kalça SD)	-1,18±0,93	-1,17±1,2	0,924
BMD (g/cm ²)	0,87±0,13	0,88±0,17	0,801
Kalça kırık riski % FRAX	0,80±0,96	1,56±6,73	0,540
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	4,43±1,96	5,85±7,89	0,338

Tablo 5. Ek hastalıklar açısından dağılım ve frekans

		Frekans	%
Non DM	Ek has. yok	19	63,3
	Hipertansiyon	4	13,3
	Hiperlidemi	1	3,3
	Hipotiroidi	5	16,7
	Koroner arter hast.	1	3,3
DM	Ek has. yok	35	70
	Hipertansiyon	11	22
	Hiperlidemi	3	6
	Koroner arter hast.	1	2

Tablo 6. Diyabetik ve kontrol grubun ilaç kullanım tablosu

	DM (+) n= 50	DM (--) n=30
OAD kullanan	17 (%34)	--
İnsülin	11 (%22)	--
LT4	--	6 (%7,5)
RAS Blok	8 (%16)	4 (%13,3)
Diüretik	7 (%14)	--
Ca kanal Blok	3 (%6)	3 (%10)
Beta Blok	3 (%6)	1 (%3,3)

Diyabetik grupta HbA1C <7 ve ≥7 olan iki grup için kemik turnover belirteçleri, sclerostin ve pentosidin ile kalça kırık ve majör osteoporotik kırık riski yüzdesi ile korelasyonu bağımsız T-test (Tablo 7) ile araştırıldı. Bağımsız T test ile yine iki grup arasında belirteçlerin kıyaslanması ile anlamlı *p* değeri (*p*>0,005) saptanmadı.

HbA1c <7, HbA1c ≥7 diyabetik grupta pentosidin, sclerostin, CTX, PINP, DM süresi, KMD değeri, T skoru, majör osteoporotik ve kalça kırık riski yüzdesi için lineer, logaritmik

olarak anlamlılık ve yüzde olarak tahmin edilebilirlik araştırıldı. Tahmin edilebilirlik çok zayıf olup lineer bir ilişki saptanmadı. Her iki grupta CTX, PINP, pentosidin, sclerostin, KMD değerleri arasında korelasyon testi (Tablo-8), diyabetik grupta KMD değerleri ve kırık riski yüzdelinin, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi (Tablo 9) ve kontrol grubunda KMD değerleri ve kırık riski yüzdelinin, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi (Tablo 10) gösterilmiştir.

Tablo 7. Diyabetik grupta HbA1c'e göre kırık riski ve kemik turnover belirteçleri ile T-test

	HbA1c <7 Mean±SD n=17	HbA1c ≥7 Mean±SD n=33	p
BMD (g/cm ²)	,93±0,13	86±0,19	,109
Kalça kırık riski % FRAX	50±0,53	2,10±8,26,	,277
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	4,13±1,31	6,73±9,6	,136
Sclerostin (ng/ml)	,31±0,20	,40±0,60	,410
PINP (pg/ml)	36,82±15	36,26±16,27	,904
Pentosidin (ng/ml)	4,08±0,50	4,14±0,42	,665
CTX (pg/ml)	414,78±224,7	456,39±261,1	,561

Tablo 8. Her iki grupta CTX, PINP, pentosidin, sclerostin, KMD değerleri arasında korelasyon testi

		Sclerostin (ng/ml)	PINP (pg/m)	Pentosidin (ng/ml)	CTX (Pg/ml)	TSKOR (Kalça SD)	BMD g/cm²	Kalça Kırık riski %
PINP (pg/ml)	R	-,069						
	P	,549						
Pentosidin (ng/ml)	R	,025	,275*					
	P	,830	,013					
CTX (pg/ml)	R	-,144	,287**	,118				
	P	,213	,010	,295				
T SKORU (Kalça SD)	R	,016	,039	,178	,006			
	P	,890	,732	,115	,955			
BMD g/cm ²	R	,005	,030	,143	,000	,987**		
	P	,963	,794	,206	,997	,000		
Kalça kırık riski % FRAX	R	-,034	,017	-,054	-,027	-,585**	-,576**	
	P	,770	,882	,636	,812	,000	,000	
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	R	,012	-,019	-,105	-,035	-,746**	-,734**	,903**
	P	,919	,865	,356	,761	,000	,000	,000

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)

Tablo 9. Diyabetik grupta KMD değerleri ve kırık riski yüzdelerinin, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi

DM grup n:50		Sclerostin (ng/ml)	PINP (pg/ml)	Pentosidin (ng/ml)	CTX (pg/ml)	T SKORU (Kalça SD)	BMD (g/ cm ²)	Kalça kırık riski % FRAX
PINP (pg/ml)	R	-,116						
	P	,426						
Pentosidin (ng/ml)	R	,068	,281*					
	P	,641	,048					
CTX (pg/ml)	R	-,162	,338*	,129				
	P	,266	,017	,371				
TSKORU (Kalça SD)	R	,019	-,184	,110	,064			
	P	,894	,200	,447	,661			
BMD (g/cm ²)	R	,003	-,205	,067	,054	,985**		
	P	,982	,154	,643	,711	,000		
Kalça kırık riski % FRAX	R	-,046	,227	-,025	-,030	-,629**	-,619**	
	P	,752	,113	,861	,838	,000	,000	
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	R	-,003	,173	-,046	-,038	-,799**	-,787**	,907**
	P	,982	,231	,752	,794	,000	,000	,000

Tablo 10. Kontrol grubunda KMD değerleri ve kırık riski yüzdelerinin, pentosidin, sclerostin, CTX, PINP ile korelasyon testi

Kontrol grup n=30		Sclerostin (ng/ml)	PINP (ng/ml)	Pentosidin (ng/ml)	CTX (Pg/ml)	T skoru (Kalça SD)	BMD (g/ cm ²)	Kalça kırık riski % (FRAX)
PINP (pg/ml)	R	,019						
	P	,925						
Pentosidin (ng/ml)	R	-,036	,323					
	P	,854	,082					
CTX (Pg/ml)	R	,018	,306	,037				
	P	,928	,100	,845				
T SKORU (Kalça SD)	R	-,034	,164	,349	-,102			
	P	,864	,388	,059	,592			
BMD (g/cm ²)	R	-,028	,169	,349	-,093	,994**		
	P	,887	,372	,059	,625	,000		
Kalça kırık riski % FRAX	R	,013	-,185	-,334	,083	-,851**	-,847**	
	P	,948	,328	,071	,664	,000	,000	
Major osteoporotik kırık riski % FRAX	R	-,122	-,182	-,452*	,084	-,768**	-,763**	,836**
	P	,536	,335	,012	,658	,000	,000	,000

Tartışma

Polikliniğe başvuran 55-65 yaş arası postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada diyabetin osteoporotik kırık riski üzerine etkisini araştırmak ve kemik turnover belirteçleri (CTX, PINP), pentosidin, sclerostinin FRAXTURK ölçeği ile elde ettiğimiz kırık riskiyle korelasyonunu göstermeyi hedefledik. Çalışmada diyabetik grup ile kontrol grubu arasında KMD değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Diyabetik grupta KMD $0,88 \pm 0,17$ g/cm², kontrol grupta $0,87 \pm 0,13$ g/cm² olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Procollagen type 1 N terminal propeptid (PINP), Mg, vitamin D diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Birçok farklı çalışmada benzer şekilde Tip 2 DM'de KMD değerleri artmış, azalmış ya da normal sınırlarda bulunmuştur [17, 18]. Çalışmamızda FRAXTURK algoritmi kullanılarak kalça kırık riski ve major osteoporotik kırık riski yüzdesi diyabetik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yapılan kontrollü prospektif bir çalışmada 63 kişi Tip 2 DM ve 63 kişi kontrol (sağlıklı) grubu olmak üzere 126 kişi KMD açısından değerlendirilmiş, hastalık süreci, alınan ilaçlar ve KMD arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Yamaguchi ve Sugimoto hazırladıkları derlemede Tip 2 DM'li hastalarda OP yalnızca KMD değerleri üzerinden değerlendirildiğinde kırık riski tahmininde bazı vakaların atlanabileceğini göstermişlerdir. Klinisyenler, detaylı anamnez ve vertebra X ray değerlendirmesinin kırık riskini ortaya koymada önemini dikkate almalıdır. Pentosidin, endojen sekretuar advanced glycation end products (esRAGE), IGF-1 gibi biyokimyasal belirteçlerin kırık riskini belirlemede uygunluğunu belirlemek için yeni çalışmalara ihtiyaç olup, WHO FRAX algoritminin kullanılmasının KMD'ye göre Tip 2 DM hastalarda yeni kırık oluşum riskini belirlemede daha kullanışlı olduğu sonucuna varmışlardır [19].

Schwartz ve ark. [6] üç prospektif gözlemsel çalışmayı inceleyerek Tip 2 DM'li hastalarda hem femur boyun KMD T skoru hemde FRAX skorunun fraktür riski ile ilişkili olduğu sonucuna

varmışlardır. Yüksek KMD skoruna paradoks olarak artmış fraktür riski nedeni ile klinik olarak fraktür riskini ortaya koymada FRAX skorunun daha kullanışlı olduğunu saptamışlardır. Ancak FRAX algoritmi Tip 2 DM'i risk faktörü olarak içermemesi nedeni ile diyabetiklerde risk belirlemede kullanımında tahmin dışı vakalar olabileceğini düşündürmektedir [20].

Sahota ve ark. [21] D vitamini eksikliğinde kemik turnover belirteçleri ve kemik kaybında artışı göstermek için yaptıkları çalışmada 119 yaşlı kadın yedi ay boyunca takip edilmiş ve PTH ile D vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Vitamin D eksikliği %26,9 oranında görülüp bu grupta kemik turnover belirteçlerinde anlamlı artış ve kalça KMD'de anlamlı azalma saptamışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda D vitamini düzeyleri diyabetik grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

Diaz ve ark. [22] 110 postmenopozal Tip 2 DM olan kadını HbA1c düzeylerine göre; optimal, suboptimal ve kötü kontrollü diyabet olarak sınıflandırmışlardır, KMD ve D vitamini ölçülmüşleri yapılmış. Sonuçlar incelendiğinde D vitamini ile diyabet kontrolü ve OP'e bağlı fraktür riski arasında ilişki saptanmamıştır. Kemik turnover belirteçleri, statik veri olan KMD değerleri ile birlikte kemiğin dinamik sürecini belirlemede değerlidir. Kemik turnover belirteçleri gelecekteki kırık riskinin tahmin edilebilirliğini artıran tedavi izlemi için değerli bir göstergedir [23]. Kemik yıkım belirteçleri, kırık riski tahmininde KMD değerlerinden bağımsız olarak da kullanılmıştır. EPISODE çalışması verileri bu iki testin kombinasyonunun çok yüksek kırık riskli kadınları belirlediğini göstermiştir [24].

OP'de kemik yapımını göstermede en hassas belirteç PINP, kemik yıkımını göstermede pyridinyum crosslinks ve CTX en iyi belirteçlerdir [25, 26]. Kemik turnover belirteç düzeyleri ile kırık riski ilişkisini araştıran çalışmalar biraz çelişkili sonuçlar vermiştir. Artmış kırık riskine azalmış, sabit kalmış ya da artmış kemik turnover belirteci düzeylerinin eşlik edebileceği bildirilmiştir. Çalışmalar arasındaki bu farklılık, fraktür tipi, çalışılan popülasyon, en çok da takip süreci ile ilişkilendirilmiştir [7, 24]. Çalışmamızda serum PINP ve CTX düzeyleri ile kalça kırık ve majör osteoporotik kırık riski yüzdesi açısından her iki grupta da anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak diyabetik

grupta PINP ile CTX düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulundu. Kırık riski ile korelasyon gösterilememesinin nedenleri olarak çalışmaya alınan kişi sayısı kısıtlılığı, belirteç ve KMD'nin tek ölçümle sınırlı olması, belirteçlerin değişken düzeylere sahip olmaları sayılabilir.

Yapılan son çalışmalarda pentosidin plazma düzeyleri ve kemik fragilitesi ile artmış kemik pentosidin içeriği arasında ilişki kurulmuştur. Postmenopozal Tip 2 DM kadınlarda serum pentosidin düzeyleri ile vertebral fraktür arasında KMD den bağımsız olarak pozitif korelasyon saptanmıştır [27]. Schwartz ve ark. [28] idrar pentosidin düzeyleri ile diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda fraktür riski korelasyonunu saptamak için yaptıkları çalışma sonucunda Tip 2 DM yaşlı hastalarda yüksek idrar pentosidin düzeylerini, vertebra ve vertebra dışı fraktür için risk faktörü olarak kabul etmişlerdir. Kalça kırığı olan ve olmayanlarda farklı mineralizasyon alanlarında pentosidin düzeylerini ortaya koymak için düzenlenen bir çalışma düşük mineralizasyon alanlarında artmış pentosidin formasyonu saptanmasının OP'deki kemik kalitesinde bozulmada önemli rol oynayabileceğini göstermiştir [29]. Yapılan çalışmalar kan ve doku düzeyindeki pentosidin düzeylerinin kısa vadeli glisemik kontrolden etkilenmeyen stabil bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur [27, 30]. Çalışmamızda da diyabetik grup serum pentosidin düzeyleri ile kontrol grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan kişi sayısının yetersiz olması gerekçe gösterilebilir. Kırık riski ile anlamlı korelasyon olmamasına 55-65 yaş gibi dar bir aralıkta çalışmış olmamız etken olarak gösterilebilir.

Tip 2 DM li hastalarda yapılmış dört kesitsel çalışmada serum sclerostin düzeylerinde yükseklik ile kemik turnover belirteçleri arasında negatif, KMD ile pozitif korelasyon saptanmıştır [31, 32]. Postmenopozal Tip 2 DM kadınlarda artmış olan serum sclerostin düzeyleri KMD ve kemik turnover belirteçlerinden bağımsız olarak fraktür riskini artırmaktadır [33, 34]. OFELY çalışmasında 64 kadının 6 yıllık takibi sonrası bazal sclerostin düzeyleri ile vertebra dışı fraktür riski arasında ilişki bulunmamıştır [35]. Çalışmamızda diyabetik ve kontrol grubu arasında sclerostin düzeyleri arasında fark bulamadık. Kırık riski ile korelasyon

analizlerimizde ise her hangi bir ilişki ortaya konulamadı

Sonuç olarak; postmenopozal Tip 2 DM hastalarda KMD değerlerinden bağımsız olarak kemiğin mikro mimarisini etkileyen faktörler, pentosidin, sclerostin gibi belirteçlerin artmış düzeyleriyle birlikte kırık riskinin de artmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada bu belirteçleri ve FRAX algoritmini kullanarak diyabetiklerde artmış kırık riski ile korelasyonlarını göstermeyi hedefledik. Ancak iki grup arasında kırık riski ve belirteç düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı buna ek olarak belirteçlerle kırık riski arasında korelasyon bulunmadı. Diyabetiklerde osteoporozla bağlı kırık riskini yalnızca KMD ile değerlendirmek bazı olası vakaların atlanmasına ve yetersiz tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olabilir. FRAX algoritmine diyabetin ve pentosidin, sclerostin gibi belirteçlerin entegre edilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-475. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.001>
2. Guideline for the prevention of falls in older persons. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society, and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:664-672.
3. Ertungealp E, Seyisoglu H, Erel CT, Senturk LM, Gezer A. Changes in bone mineral density with age, menopausal status and body mass index in Turkish women. *Climacteric* 1999;2:45-51. <https://doi.org/10.3109/13697139909025562>
4. Melton LJ. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-177. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650100202>
5. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX and fracture prediction without bone mineral density. *Climacteric* 2015;18:2-9. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1092342>
6. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *Jama* 2011;305:2184-2192. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>

7. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:2-17. <https://doi.org/10.1007/s001980070002>
8. Dreyer P, Vieira JG. Bone turnover assessment: a good surrogate marker? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:99-105. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000200003>
9. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995;46:223-234. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.46.1.223>
10. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-1321. <https://doi.org/10.1056/NEJM198805193182007>
11. Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, Tanaka S, Higuchi T, Saito M. Urinary pentosidine and plasma homocysteine levels at baseline predict future fractures in osteoporosis patients under bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2011;29:62-70. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0191-2>
12. Van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, et al. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 2004;199:805-814. <https://doi.org/10.1084/jem.20031454>
13. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-6276. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg599>
14. Hens JR, Wilson KM, Dann P, Chen X, Horowitz MC, Wysolmerski JJ. TOPGAL mice show that the canonical Wnt signaling pathway is active during bone development and growth and is activated by mechanical loading in vitro. *J Bone Miner Res* 2005;20:1103-1113. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050210>
15. Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010;163:833-837. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0699>
16. Ziegler R. Diabetes mellitus and bone metabolism. *Horm Metab Res Suppl* 1992;26:90-94.
17. Sahin G, Bagis S, Cimen OB, Ozisik S, Guler H, Erdogan C. Lumbar and femoral bone mineral density in type 2 Turkish diabetic patients. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2001;44:141-143. <https://doi.org/10.14712/18059694.2019.101>
18. Weinstock RS, Golland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, Bilezikian JP. Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 1989;4:97-101. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650040114>
19. Yamaguchi T, Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *BoneKEy Rep* 2012;1:36. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2012.27>
20. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with Type 2 diabetes. *Jama* 2011;305:2184-2192. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
21. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1999;51:217-221. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00764.x>
22. Perez Diaz I, Sebastian Barajas G, Hernandez Flores ZG, Rivera-Moscoco R, Osorio-Landa HK, Flores-Rebollar A. The impact of vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2015;38:1365-1372. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0394-4>
23. Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009;42:929-942. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2009.04.001>
24. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-1538. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650111021>
25. Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM. Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987;2:427-436. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020510>
26. Kraenzlin EM, Seibel MJ. Measurement of biochemical markers of bone resorption. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, eds., *Dynamics of bone and cartilage metabolism*, Academic Press, San Diego, CA, 1999:411-426.
27. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1013-1019. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1270>
28. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2380-2386. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2498>

29. Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:986-895. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0087-0>
30. Lapolla A, Reitano R, Baccarin L, Sartore G, Plebani M, Fedele D. Pentosidine plasma levels and relation with metabolic control in diabetic patients. *Horm Metab Res* 2005;37:252-256. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861413>
31. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1737-1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2958>
32. García Martín A, Rozas Moreno P, Reyes García R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234-241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2186>
33. Ardawi MSM, Akhbar DH, AlShaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone* 2013;56:355-362. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.06.029>
34. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4030-4037. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2143>
35. Garnero P, Sornay Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013;24:489-494. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1978-x>

Etik kurul onayı: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03/12/2014 tarih ve 203 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

O.A. ve D.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini düzenlemiş verileri değerlendirmiş ve makalenin tartışma bölümünü yazmışlardır.

Primer santral sinir sistemi lenfomaları: 10 vakanın retrospektif analizi

Primary central nervous system lymphomas: retrospective analysis of 10 cases

Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu, Gökhan Canaz, Abdullah Emre Taçyıldız, Mustafa Levent Uysal, Talat Cem Ovalıoğlu

Gönderilme tarihi:28.01.2020

Kabul tarihi:17.06.2020

Özet

Amaç: Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'nin nadir bir formu olan primer santral sinir sistemi (SSS) lenfoması, agresif ektranodal SSS'nin yüksek gradlı B hücre neoplazmi olarak tanımlanır. SSS lenfoma insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. Genel olarak kötü prognoza sahiptir. Bu çalışmada; primer SSS lenfoması tanısı alan hastaların klinik, patolojik, immünohistokimyasal ve radyolojik özellikleri literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Mayıs 2011 ile Ocak 2017 tarihleri arasında primer SSS lenfoma tanısı patolojik olarak doğrulanmış 10 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: SSS lenfomalı 10 hastanın 7 (%70)'si kadın 3 (%30)'ü erkekti. Tüm hastaların tanı konulduğundaki ortalama yaşları $59,1 \pm 13,98$ idi. En sık yerleşim yeri; 8 hastada (%80) bazal ganglia bölgesi olup, 3 hastanın (%30) çoklu intrakraniyal kitleleri vardı. 8 hastada (%80) stereotaksik beyin biyopsisi, 2 hastada (%20) kranyotomi ile tümör rezeksiyonu yapıldı. Tümü non-Hodgkin B hücreli lenfoma olan hastaların 10'u da (%100) diffüz büyük B hücreli lenfoma idi. Tüm vakalarda CD20 için diffüz ve kuvvetli pozitiflik görüldü. İmmün yetmezlik hiçbir hastada yoktu.

Sonuç: Kötü prognoza sahip olan primer SSS lenfoması sıklıkla 55 yaşın üzerinde görülür. Diffüz büyük B-hücreli lenfoma en sık alt tip olup bazal ganglia bölgesi en sık yerleşim yeridir.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin lenfoma, santral sinir sistemi, primer lenfoma, büyük B hücreli lenfoma.

Özdemir Ovalıoğlu A, Canaz G, Taçyıldız AE, Uysal ML, Ovalıoğlu TC. Primer santral sinir sistemi lenfomaları: 10 vakanın retrospektif analizi. Pam Tıp Derg 2020;13:605-611.

Abstract

Purpose: Primary central nervous system (CNS) lymphoma, a rare form of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), is defined as high-grade B cell neoplasm of aggressive extranodal CNS. The incidence of CNS lymphoma has been increasing in recent years. In general, it has a poor prognosis. The aim of this study is to evaluate the clinical, pathological, immunohistochemical and radiological features of patients with primary CNS lymphoma in the light of literature.

Materials and methods: Between May 2011 and January 2017, 10 patients with pathologic confirmation of primary CNS lymphoma were retrospectively reviewed.

Results: Of 10 patients with CNS lymphoma, 7 (70%) were female and 3 (30%) were male. The mean age of all patients at diagnosis was 59.1 ± 13.98 years. The most common settlements; eight patients (80%) had basal ganglia and 3 patients (30%) had multiple intracranial masses. Stereotaxic brain biopsy was performed in 8 patients (80%) and tumor resection was performed by craniotomy in 2 patients (20%). All of the patients with non-Hodgkin B cell lymphoma had diffuse large B cell lymphoma in 10 (100%). All cases had diffuse and strong positivity for CD20. None of the patients had immunodeficiency.

Conclusion: Primary CNS lymphoma with a poor prognosis is frequently seen over 55 years of age. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common subtype and basal ganglia is the most common site.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, large B cell lymphoma, central nervous system, primary lymphoma.

Ozdemir Ovalioglu A, Canaz G, Taçyildiz AE, Uysal ML, Ovalioglu TC. Primary central nervous system lymphomas: retrospective analysis of 10 cases. Pam Med J 2020;13:605-611.

Ayşegül Özdemir OVALIOĞLU, Uzm. Dr. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: draysegulozdemir@gmail.com (orcid.org/0000-0003-2292-3132)

Gökhan CANAZ, Uzm. Dr. İstanbul Arnavutköy Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği İstanbul, Türkiye, e-posta: gokhancanaz@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0658-9306) (Sorumlu Yazar)

Abdullah Emre TAÇYILDIZ, Uzm. Dr. Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, Karabük, Türkiye, e-posta: abdullahemretacyildiz@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5806-243X)

Mustafa Levent Uysal, Uzm. Dr. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: mluyisal@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5562-6041)

Talat Cem Ovalıoğlu, Uzm. Dr. Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye, e-posta: talatcem@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1682-9641)

Giriş

SSS lenfoması primer veya sistemik lenfomanın SSS tutulumuna sekonder olabilir. Primer tip daha nadir görülmektedir. Tanı esnasında SSS haricinde vücudun başka bir yerinde saptanmayan ve SSS'den (beyin parenkimi, spinal kord, leptomeninksler veya göz) köken alanlar primer olarak adlandırılır [1]. Non-Hodgkin lenfoma (NHL)'nin nadir bir formu olan primer santral sinir sistemi (SSS) lenfoması, agresif ekstranodal yüksek gradlı B hücre neoplazmidir. Primer SSS lenfomaları; sıklıkla büyük veya immünohistokimya tipi malign hücrelerdir.

Primer SSS lenfomasının tanısı sıklıkla stereotaktik biyopsi ile konur [2-8]. Bu tümörlerin günümüzdeki tedavisi kemoterapi ve radyoterapidir [2, 3, 5-9]. İmmünoterapi, hedeflenmiş terapi veya kök hücre transplantasyonu gibi birtakım yeni tedavi stratejileri geliştirilmektedir [3, 5-7, 10].

SSS lenfoma insidansı son yıllarda giderek artmaktadır ve genel olarak kötü prognoza sahiptir. SSS lenfomaları ayırıcı tanısında multifokal veya multisentrik gliomlar, multipl skleroz ve enflamasyon düşünülmelidir. Tedavi edilmeyen hastalarda yaşam süresinin kısa olmasından dolayı olabilecek en kısa sürede tedaviye başlanması gerekir [11]. Bu çalışmada; primer SSS lenfoması bulunan hastaların klinik, patolojik, immünohistokimyasal ve radyolojik özelliklerini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde Mayıs 2011 ile Ocak 2017 tarihleri arasında histopatolojik olarak primer SSS lenfoması tanısı konulan ardışık 10 hasta retrospektif araştırıldı. Demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik özellikleri değerlendirildi. Hastaların sistemik muayeneleri, lenf nodu taraması ve tüm vücut pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleri incelenerek sistemik lenfoması olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Postoperatif ilk 24 saat içinde bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri çekildi. Bütün hastaların aydınlatılmış bilgi onam formu bulunmaktaydı. Etik Kurul onayı, Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Etik

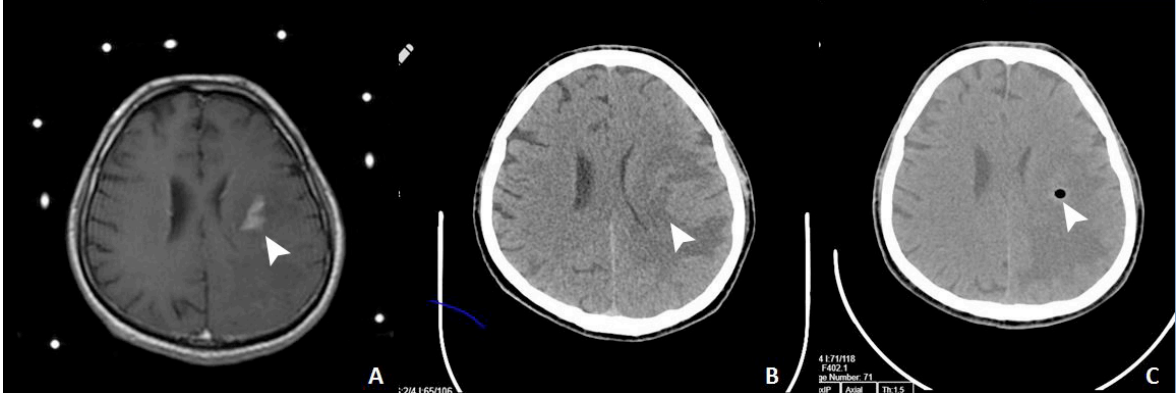
Kurulu'ndan alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS Statistics 24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programında yapıldı.

Bulgular

Primer SSS lenfomalı 10 hastanın yaşları 26 ile 77 (ortalama 59.1±13.98) arasında değişmekteydi. 10 hastanın 7'si kadın (%70), 3'ü erkek (%30) idi. Klinik belirtiler arasında en sık baş ağrısı bulunmaktaydı. Bir hastada tip 2 diyabet, bir hastada hipertansiyon, bir hastada ötiroid guatr olup bir hastada geçirilmiş koroner by-pass ve bir hastada uyuşturucu kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Her hastanın preoperatif BT ve kontrastlı MR görüntülemeleri dikkatlice incelendi. En sık yerleşim yeri; 8 hastada (%80) bazal çekirdek bölgesi olup, 3 hastanın (%30) çoklu intrakranyal kitleleri vardı. Multipl kitleleri olan hastaların birinde bilateral talamusta, ponsta ve mezensefalonda lezyonlar izlendi. Diğerinde bilateral bazal çekirdeklerde, üçüncü hastada ise talamus ve bilateral serebellar hemisferlerde lezyonlar görüldü. BT'de izo-veya hiperdens, MR'da ise T2 ve FLAIR'da hiperintens görüntü veren bu lezyonların tümünde belirgin kontrast tutulumu gözlemlendi. Lezyonların çevresindeki ödem kitleden iyi ayırt edilebilmekteydi. Baş ağrısı en sık görülen semptom (5/10, %50) olup, fokal nörolojik defisit (3/10, %30), konuşma bozukluğu (2/10, %20), yürüme güçlüğü (2/10, %20), bilinç değişiklikleri (2/10, %20) ve unutkanlık (2/10, %10) diğer bulgularıydı. Hastaların şikayetlerinin süresi bir hafta ile 11 ay arasında (ort. 4,2 ay) değişmekteydi. 8 hastada (%80) stereotaktik beyin biyopsisi, 2 hastada (%20) kranyotomi le tümör rezeksiyonu yapılmıştı (Resim 1-3). İlk 24 saat içinde çekilen postoperatif BT ve/veya MR görüntülerde lezyonların tümünde hedeflenen bölgelerden doku çıkarıldığı görüldü. Histopatolojik olarak tüm primer SSS lenfomalı hastalarda Non-Hodgkin lenfoma saptandığı görüldü. Subtiplere bakıldığında hepsi (%100) diffüz büyük B hücreli lenfoma idi. Tüm vakalarda CD20 için diffüz ve kuvvetli pozitiflik mevcuttu (Tablo 1). Patolojik tanıları belirlendikten sonra hastalar ek tedavilerinin düzenlenmesi amacıyla dış merkez onkoloji kliniklerine yönlendirilmişti. Postoperatif her hastada steroid tedavisi ve kemoterapi verilirken, bunlara ek olarak iki hastada radyoterapi de uygulandığı görüldü. İmmün yetmezlik hiçbir hastada yoktu.

Hastaların takip süresi 6-23 ay (ort. 12,2 ay) arasında değişmekteydi. Ameliyat sonrası 3. ay kontrolünde hastaların 9'unda (9/10, %90) şikayetlerin düzeldiği, birinde (1/10, %10) ise şiddetli baş ağrısının azalarak devam ettiği öğrenildi. 8 hastada (8/10, %80)

tümörün kaybolduğu, 2 hastada (2/10, %20) ise tümör boyutlarında belirgin azalma olduğu görüldü. Takiplerde hastaların 8'inde rekürrens gelişirken, bu hastaların 5'i hayatını kaybetti, 2 hasta halen yaşamakta olup bir hastaya 6. aydan sonra ulaşılamadı.



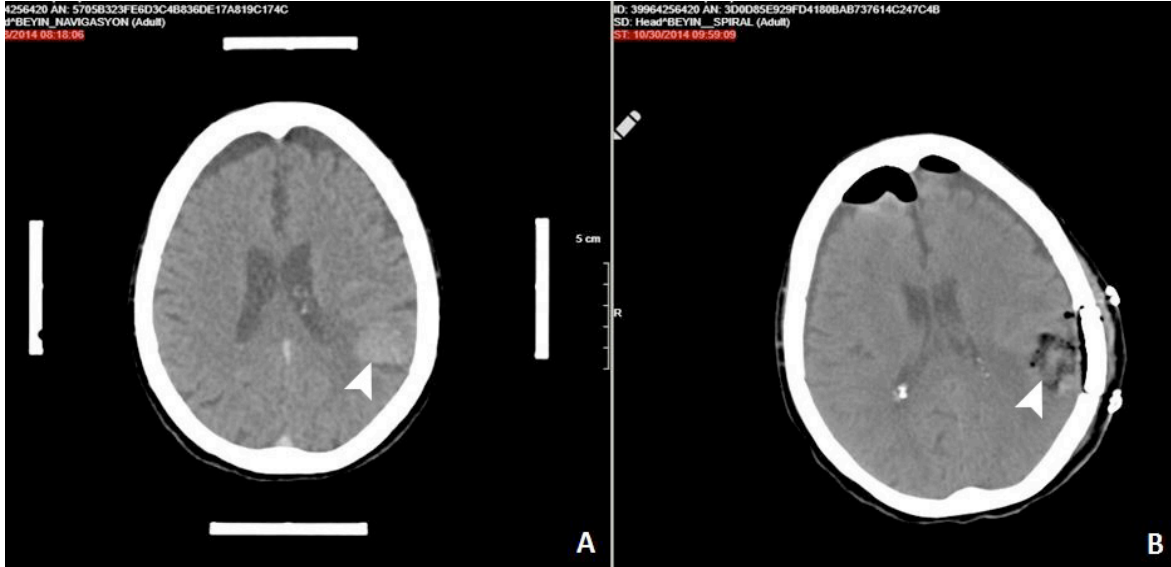
Resim 1. Sol talamik yerleşimli kitle

A: Preop stereotaksik MR görüntüsü. B: Preop BT görüntüsü. C: Stereotaksik biyopsi sonrası kontrol BT görüntüsü



Resim 2. Sol anterior talamus yerleşimli kitle

A: Preop stereotaksik kontrastlı BT görüntüsü, B: Biyopsi sonrası kontrol BT görüntüsü, C: Postop kontrol MR görüntüsü



Resim 3. Sol parietal bölge yerleşimli kitle A: Preop stereotaksik kontrastsız BT görüntüsü, B: Stereotaksik eksizyon sonrası postop kontrol BT görüntüsü

Tartışma

Primer SSS lenfoması; tüm SSS tümörlerinin %1-5'i ve non-Hodgkin lenfomaların %2-3'ü kadarını oluşturmaktadır [12, 13]. Sekonder olanlara primer SSS lenfomasından daha sık rastlanır. Hodgkin lenfomada ise SSS tutulumu oldukça nadirdir. Diffüz büyük B hücreli lenfoma alt tipi tüm primer SSS lenfomaların %90'ından fazlasını teşkil eder. Burkitt lenfoma, T hücreli lenfoma ve düşük gradlı lenfomalar ise daha seyrek. CD20 pozitiflik ve CD138 negatiflik diferansiyasyonu bu tip tümör hücrelerinin spesifik immünohistokimyasal belirteçleridir [8]. Bizim çalışmamızda yer alan primer SSS lenfomalı hastalarımızın hepsinde non-Hodgkin lenfomanın subtipi diffüz büyük B hücreli lenfoma saptandı. Yine diğer çalışmalardaki ile uyumlu olarak tüm vakalarımızda CD20 için diffüz ve kuvvetli pozitiflik görüldü.

SSS lenfoma insidansı son yıllarda giderek artmaktadır [8]. Hastaneye yatışlarının artması, tanı tekniklerinde teknolojik gelişmeler, HIV enfeksiyonu insidansının artışı, organ transplantasyonu sonrası Kazanılmış Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) olan hastalarda gelişen tümörlerin %10 kadarı non-Hodgkin

lenfomalar olup bunların da %10-15 kadarını primer SSS lenfoması oluşturur [14, 15]. Yapılan laboratuvar incelemelerinde hastalarımızın hiçbirinde AIDS veya bir immün yetmezlik saptanmamıştır.

SSS lenfoma insidansı son yıllarda giderek artmaktadır [8]. Primer SSS lenfomalı hastaların büyük çoğunluğu erkektir ve tanı aldıklarında ortalama 60 yaş civarındadır, etnik gruplar arasında bir farklılık bulunmamaktadır [2, 4, 7-9]. Çalışmamızda 26 yaşındaki erkek hasta dışındaki tüm hastalarımız 6. dekat ve üzerinde bulunmaktaydı. Klinik belirtiler, lezyonların yerleşim yeri ve sayısı (tek veya çok) gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Çalışmalarda primer SSS lenfomalı hastaların %34 kadarında multipl lezyonlar olduğu ve bunların sıklıkla frontal lobda yerleştiği görülmüştür [2, 4, 6, 8]. Bunun yanı sıra; korpus kallozum, bazal çekirdek, periventriküler bölge, beyin sapı veya serebellum gibi derin beyin dokusu tutulumu primer SSS lenfomalı hastalarda %40 oranında görülür [2, 3, 5, 6, 8, 10].

Tanı en sık stereotaktik biyopsi ile konulur [2-8].

Tablo 1. PSSSL'li hastaların klinik özellikleri

Cinsiyet	Yaş	Klinik bulgular	Yerleşim	Tek/Çok	StBx/ StCr	Patoloji	CD20	Takip süresi (ay)	Prognoz
Vaka 1	E	57	Baş ağrısı, unutkanlık	Sol bazal ganglia	T	StBx	DLBCL +	12	yaşiyor
Vaka 2	K	56	Konuşma bozukluğu, sol taraf güçsüzlüğü	Bilateral talamus + Sağ pons ve mezensefalon	Ç	StBx	DLBCL +	17	exitus
Vaka 3	K	77	Sağ taraf güçsüzlüğü, bilinç bozukluğu	Sol bazal ganglia	T	StBx	DLBCL +	10	exitus
Vaka 4	K	57	Bilinç bozukluğu, uykuya meyil	Bilateral basal gangliolar	Ç	StBx	DLBCL +	9	exitus
Vaka 5	E	58	Baş ağrısı, unutkanlık	Sağ bazal ganglia	T	StBx	DLBCL +	23	(remisyon)yaşiyor
Vaka 6	K	73	Baş ağrısı, konuşma bozukluğu	Sol paryetal	T	StCr	DLBCL +	13	exitus
Vaka 7	K	63	Uykuya meyil, yürüme güçlüğü	Sağ bazal ganglia	T	StBx	DLBCL +	7	yaşiyor
Vaka 8	E	26	Sağ taraf güçsüzlüğü, çift görme	Sol talamus	T	StBx	DLBCL +	6	ulaşlamadı
Vaka 9	K	55	Baş ağrısı	Sağ korpus kallosum genuşu	T	StBx	DLBCL +	11	(remisyon)yaşiyor
Vaka 10	K	69	Baş ağrısı, yürüme güçlüğü	Sağ thalamus ve serebellum + Sol serebellum	Ç	StCr	DLBCL +	14	exitus

StBx: Steryotaksik biyopsi; DLBCL: Diffüz Büyük Hücreli Lenfoma

SS lenfoması nispeten spesifik radyolojik görüntülere sahiptir. Tümör kitlesi, BT'de belirgin olarak yüksek dansitede (nadiren çevresindeki doku ile aynı dansitede olabilir) olup düzgün kontrast tutulumu gösterir. MR görüntülemeye tipik olarak T1'de izo veya hipointens, T2'de ve FLAIR'de hiperintens özelliktedir. Korpus kallozum yerleşimli lezyonlar; kontrastlı MR'da yumruk gibi, alev şeklinde veya kelebek görüntüsünde belirgin ve düzgün tutulum gösterir [3-6, 10]. SSS lenfomaları ayırıcı tanısında multifokal veya multisentrik gliomlar, metastatik tümörler, multipl skleroz ve enflamasyon düşünülmelidir. Primer SSS lenfoması kötü prognozlu oldukça agresif bir tümör olup tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 9 ay civarındadır [7]. Tanı ve tedavi süreçleri; primer SSS lenfomasının yüksek malign davranışlı ve kötü prognozlu olması nedeniyle oldukça zorludur ve mücadele gerektirmektedir [2, 7, 8]. Tedavi edilmeyen hastalarda yaşam süresinin kısa olmasından dolayı olabilecek en kısa sürede tedaviye başlanması gerekir [11]. Diğer beyin tümörleriyle kıyaslandığında; yeni tanı konmuş primer SSS lenfomasının tedavisinde rezeksiyon endikasyonu olmayıp radyasyon ve/veya kemoterapi önerilmektedir [16, 17]. İmmünoterapi, hedeflenmiş terapi veya kök hücre transplantasyonu gibi yeni tedavi stratejileri de umut vericidir [3, 5-7, 10].

Çalışmamızın zayıf yönlerinden biri şudur ki, hastaların cerrahi sonrası tedavileri farklı onkoloji kliniklerinde devam ettiği için kemoterapi rejimleri ve radyoterapi endikasyonlarının geriye dönük değerlendirilmesi mümkün olmadı; bizim takiplerimizde ise iki hastanın birinin 6 aylık takipler sonunda exitus olduğunu, diğerinin 9 aylık takiplerinde hayatta olduğunu gördük.

Sonuç olarak, primer SSS lenfoma sıklıkla 55 yaşın üzerindeki erişkinlerde görülür. Diffüz büyük B hücreli lenfomalar en baskın alt tip olup en sık bazal çekirdek bölgesinde yerleşir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Wang CC, Carnevale J, Rubenstein JL. Progress in central nervous system lymphomas. *Br J Haematol* 2014;166:311-325. <https://doi.org/10.1111/bjh.12938>
2. Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1830-1834. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-132.11.1830>

3. Brastianos PK, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: overview of current treatment strategies. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2012;26:897-916. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2012.05.003>
4. Haque S, Law M, Abrey LE, Young RJ. Imaging of lymphoma of the central nervous system, spine, and orbit. *Radiol Clin N Am* 2008;46:339-361. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.04.003>
5. Nayak L, Batchelor TT. Recent advances in treatment of primary central nervous system lymphoma. *Curr Treat Options in Oncol* 2013;14:539-552. <https://doi.org/10.1007/s11864-013-0252-6>
6. Perini GF, Campregheer PV, Santos FP, Hamerschlag N. Primary central nervous system lymphoma: what a neurologist/neurosurgeon should know? *Arq de Neuro-Psiquiatr* 2013;71:254-257. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20130011>
7. Phillips EH, Fox CKP, Cwynarski K. Primary CNS lymphoma. *Curr Hematol Malignancy Rep* 2014;9:243-253. <https://doi.org/10.1007/s11899-014-0217-2>
8. Rubenstein J, Ferreri AJ, Pittaluga S. Primary lymphoma of the central nervous system: epidemiology, pathology and current approaches to diagnosis, prognosis and treatment. *Leukemia&Lymphoma* 2008;49:43-51. <https://doi.org/10.1080/10428190802311441>
9. Yoon JH, Kang HJ, Kim H, et al. Successful treatment of primary central nervous system lymphoma without irradiation in children: single center experience. *J Korean Med Sci* 2012;27:1378-1384. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.11.1378>
10. Gallop Evans E. Primary central nervous system lymphoma. *Clin Oncol* 2012;24:329-338. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.02.009>
11. Liu HL, Liu T, Ma C, Zhao Y, Zhou Y. Clinical characteristics and prognosis of 20 cases of primary central nervous system lymphoma. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2015;23:111-118. <https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.021>
12. Bathla G, Hegde A. Lymphomatous involvement of the central nervous system. *Clin Radiol* 2016;71:602-609. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.02.006>
13. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002;95:1504-1510. <https://doi.org/10.1002/cncr.10851>
14. Gasser O, Bihl FK, Wolbers M, et al. HIV patients developing primary CNS lymphoma lack EBV-specific CD4+ T cell function irrespective of absolute CD4+ T cell counts. *PLoS Med* 2007;4:96. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040096>

15. Gopal S, Patel MR, Yanik EL, et al. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated lymphoma in the antiretroviral therapy era. J Natl Cancer Inst 2013;105:1221-1229. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt158>
16. Beiko J, Suki D, Hess KR, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. Neuro Oncol 2014;16:81-91. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not159>
17. Weller M, Martus P, Roth P, Thiel E, Korfel A, German PSG. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. Neuro Oncol 2012;14:1481-1484. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos159>

Etik kurul onayı: Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Etik Kurulu'ndan, 29.01.2020 tarih ve 3030 sayı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.O., T.O. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. A.O., G.C., A.T. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini G.C., A.T. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.O., M.U. tarafından yazılmış, M.U., T.O. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Beta adrenergic receptors play role in the vasoconstrictor effect of dobutamine in the isolated rat aorta

İzole sıçan aortunda dobutaminin vazokonstriktör etkisinde beta adrenerjik reseptörler rol oynar

Hande Ozge Altunkaynak Camca

Gönderilme tarihi:09.03.2020

Kabul tarihi:17.06.2020

Abstract

Purpose: Experimental evidence exists that cardiac action of dobutamine is mediated by alfa-1 and beta-adrenergic receptors. However, uncertainty remains regarding the vascular effect of dobutamine and contribution of beta-adrenergic receptors to this effect. The aim of the present study was to investigate the direct effect of dobutamine in the rat aorta and the role of beta-adrenergic receptors in this effect.

Materials and methods: The isolated thoracic aortic rings were mounted in organ bath containing Krebs-Henseleit solution. After an equilibration period, endothelial integrity was then checked by the response to acetylcholine (10 µM) in aortic rings pre-contracted with phenylephrine (1 µM). After washout, dobutamine (0.001-10 µM) was added to generate cumulative concentration-response curves (CCRCs). To investigate the role of alfa- and beta- adrenergic receptors in the dobutamine-induced vascular response, prazosin (0.0003 µM) or propranolol (1 µM) was added to the bath medium 30 min before the addition of dobutamine in some experiments.

Results: Dobutamine produced concentration-dependent contraction in the endothelium-intact isolated rat aorta. This effect was significantly inhibited by either propranolol or prazosin ($p<0.05$). Prazosin also significantly suppressed the maximum vascular response obtained by dobutamine ($p<0.05$).

Conclusion: The results, to the best of my knowledge, demonstrates for the first time that beta-adrenergic receptors are involved in the vasoconstrictor effect of dobutamine in the endothelium-intact rat aorta.

Key words: Dobutamine, alfa adrenergic receptor, beta adrenergic receptor, vasoconstriction, aorta.

Altunkaynak Camca HO. Beta adrenergic receptors play role in the vasoconstrictor effect of dobutamine in the isolated rat aorta. Pam Med J 2020;13:613-619.

Özet

Amaç: Alfa-1 ve beta-adrenerjik reseptörlerin, dobutaminin kardiyak etkisine aracılık ettiğine ilişkin deneysel kanıt mevcuttur. Ancak, dobutaminin vasküler etkisi ve bu etkiye beta-adrenerjik reseptörlerin katkısı belirsizliğini korumaktadır. Bu çalışma, dobutaminin sıçan aortundaki doğrudan etkisini ve bu etkide beta adrenerjik reseptörlerin rolünü araştırmayı amaçlamıştır.

Gereç ve yöntem: İzole edilmiş torasik aort halkaları Krebs-Henseleit solüsyonu içeren organ banyosuna asıldı. Dinlenme periyodu sonrası, aort halkaları fenilefrinle (1 µM) kasıldıktan sonra verilen asetilkolin (10 µM) yanıtıyla endotelial bütünlük kontrol edildi. Yıkama sonrası, dobutamin (0,001-10 µM), kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrilerini elde etmek için organ banyosuna eklendi. Dobutaminin oluşturduğu vasküler yanıtta alfa- ve beta-adrenerjik reseptörlerin rolünü araştırmak için, bazı deneylerde, prazosin (0,0003 µM) veya propranolol (1 µM) banyo ortamına dobutaminden 30 dakika önce eklendi.

Bulgular: Dobutamin, endoteli sağlam izole sıçan aortunda konsantrasyon-bağımlı kontraksiyona neden oldu. Bu etki, propranolol veya prazosin varlığında anlamlı olarak inhibe edildi ($p<0,05$). Ayrıca, prazosin dobutaminle elde edilen maksimum vasküler yanıtı da baskıladı ($p<0,05$).

Sonuç: Bu sonuçlar, bildiğim kadarıyla, ilk defa endoteli sağlam izole sıçan aortunda dobutaminin vazokonstriktör etkisinde beta-adrenerjik reseptörlerin ilişkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Dobutamin, alfa adrenerjik reseptör, beta adrenerjik reseptör, vasokonstriksiyon, aort.

Altunkaynak Çamca HÖ. İzole sıçan aortunda dobutaminin vazokonstriktör etkisinde beta adrenerjik reseptörler rol oynar. Pam Tıp Derg 2020;13:613-619.

Introduction

Dobutamine has a therapeutic value as an inotropic agent more than 40 years. It is used as a racemic mixture of two stereoisomers. Therefore, pharmacological and clinical data regarding the effects of dobutamine are primarily based on the racemate.

The inotropic response elicited by dobutamine was initially attributed largely to its agonistic action on myocardial beta-1(β_1)-adrenergic receptors (ARs) [1]. Later, it was shown that agonistic efficacy of dobutamine on alpha-1 (α_1)-ARs also plays role in this inotropic response [2, 3]. The agonistic effect of dobutamine on α_1 -ARs has also been investigated in different vascular beds as the important role of these receptors in the vasoconstrictor response [4-6]. Taken together, these experiments indicate that dobutamine's positive inotropic and vasoconstrictor effects share a common underlying mechanism: stimulation of α_1 -ARs.

In most studies up to date, the vascular experiments were mainly designed using dobutamine in precontracted arteries [7-9]. However, the direct effect of dobutamine on vascular response and contribution of β -ARs to this response still remain unclear.

Therefore, the aim of the present study was to investigate the direct effect of dobutamine in the rat aorta with intact endothelium and the involvement of β -ARs in this effect.

Materials and methods

Drugs and chemicals

Phenylephrine hydrochloride (PE), acetylcholine hydrochloride (ACh), Dobutamine hydrochloride, prazosin hydrochloride and propranolol hydrochloride were obtained from Sigma-Aldrich (USA).

Animals

The experimental procedures were approved by the Ethical Committee for Animal Studies and conformed to the guidelines proposed in the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 250-300 g male Sprague-Dawley rats

were used in this study. The rats were allowed to have free access to food and tap water.

Experimental protocol

The anesthetized rats were sacrificed by cervical dislocation. Afterwards, the descending thoracic aorta was rapidly dissected out and placed in Krebs-Henseleit solution (KHS) composed of (mM): NaCl, 118; KCl, 4.7; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 1.2; KH_2PO_4 , 1.2; CaCl_2 , 2.5; NaHCO_3 , 25; and glucose, 11). The thoracic aorta was carefully cleaned of surrounding fat and connective tissue and cut into aortic rings approximately 3 mm in length. The aortic rings were mounted between two stainless hooks in 10 ml organ baths containing KHS (at 37 °C bubbled with 95% O_2 +5% CO_2) and attached to force displacement that were connected to data acquisition system (Biopac, MP30, CA, USA) The aortic rings were placed under 2 g resting tension and allowed to equilibrate for 60 min with washing fresh KHS every 15 min.

After the equilibration period, the integrity of the vascular endothelium was checked by contracting the tissues with submaximal PE (1 μM) and adding ACh (10 μM). Only tissues that relaxed by more than 50% to ACh were included in this study. Dobutamine (0.001–10 μM) was cumulatively added to organ bath and obtained cumulative concentration response curves (CCRCs) of the endothelium-intact aortic rings (n=6). In order to elucidate the impact of β -ARs in this effect, propranolol (non-selective β -AR antagonist, 1 μM) was added to the bath medium 30 min before the addition of dobutamine in some experiments (n=5). Additionally, the direct effect of dobutamine was also evaluated in the aortic rings incubated with prazosin (α_1 -AR antagonist, 0.0003 μM) for 30 min (n=4).

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SEM. Contractile effect of dobutamine was expressed as percentage of the contraction induced by phenylephrine (1 μM). All statistical analyses were performed with using the statistical software (GraphPad Prism, USA). Multiple comparisons were performed using ANOVA followed by post-hoc Bonferroni test. Efficacy of dobutamine was

expressed as maximum contraction (E_{max}) to dobutamine. The pD_2 values were calculated for potency of dobutamine, which is the negative logarithm of the half maximum effective concentration (EC_{50}). $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

Dobutamine produced concentration-dependent contraction in the endothelium-intact aortic rings (Fig 1A, Fig 1B (n=6)). The vasoconstrictor effect of dobutamine at increasing concentrations was significantly inhibited by the presence of propranolol (Fig 1B,

$p < 0.05$, n=5). Additionally, incubation of aortic rings with propranolol caused rightward shift without significant reduction in the E_{max} (Fig 1B, Fig 2). Similarly, prazosin significantly inhibited the CCRC of dobutamine but also suppressed the maximum response of dobutamine (Fig 2, $p < 0.05$, n=4).

Analyzing the CCRCs, the potency of dobutamine as attested by pD_2 value was significantly reduced by the incubation with propranolol or prazosin (Fig 3, $p < 0.05$).

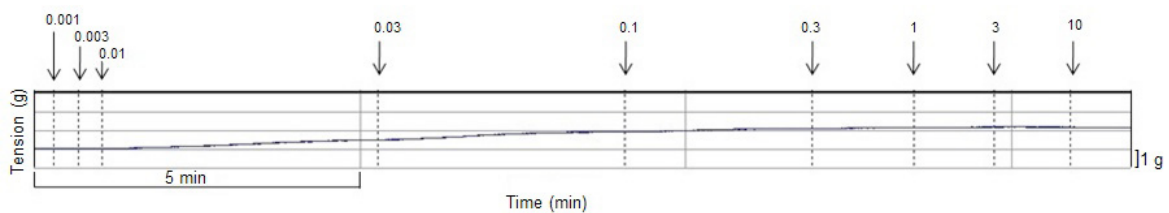


Figure 1A. Original trace of contractile effect of dobutamine in the endothelium-intact aorta. Arrows indicate addition of dobutamine and values are concentration (μM)

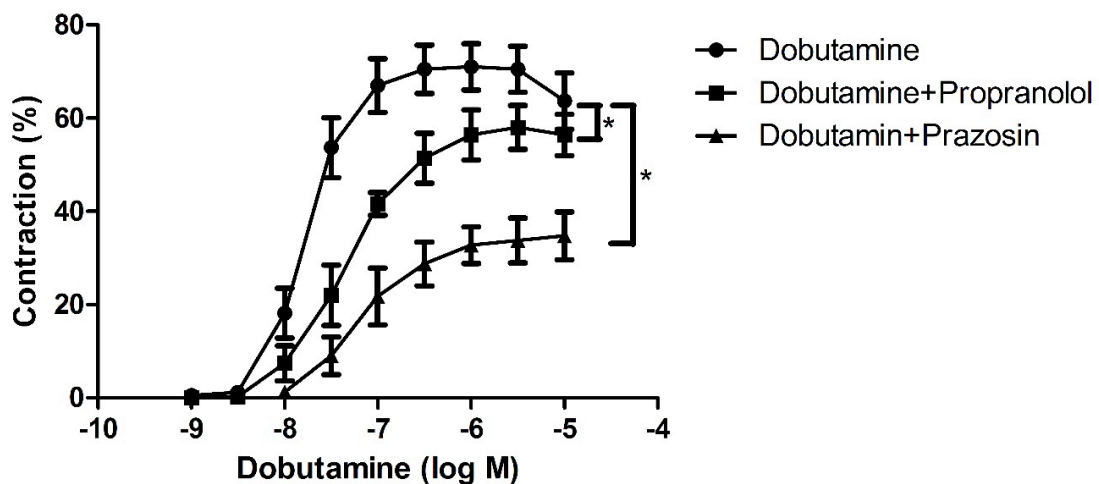


Figure 1B. Cumulative concentration-response curves of dobutamine (10^{-9} - 10^{-5} M) in the absence (n=6) and presence of propranolol (non-selective β -AR antagonist, $1 \mu\text{M}$, n=5) or prazosin (α_1 -adrenoceptor antagonist, $3 \times 10^{-4} \mu\text{M}$, n=4) in the endothelium-intact aortas. * $p < 0.05$ vs Dobutamine

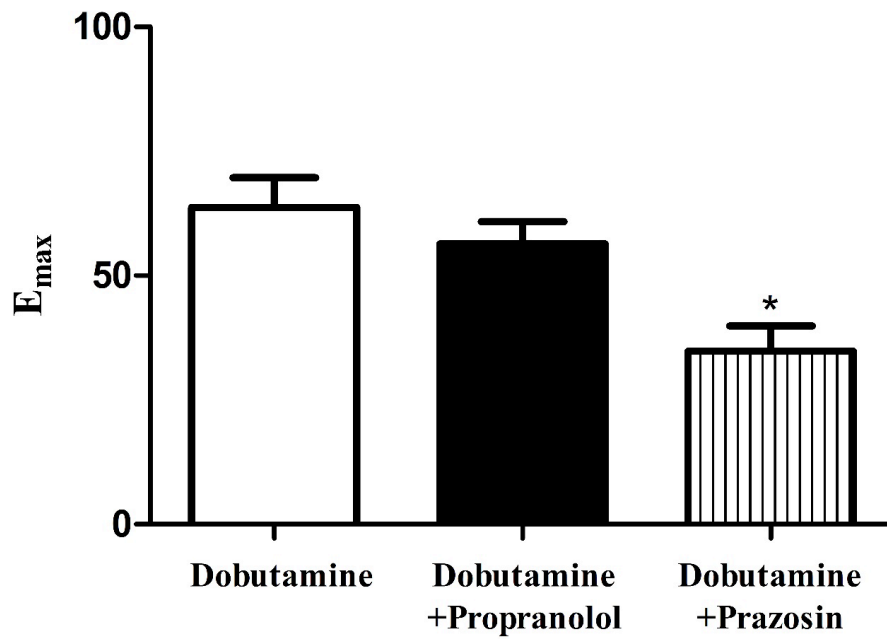


Figure 2. E_{max} to dobutamine in the absence (n=6) and presence of propranolol (non-selective β -AR antagonist, $1 \mu\text{M}$, n=5) or prazosin (α 1-adrenoceptor antagonist, $3 \times 10^{-4} \mu\text{M}$, n=4) in the endothelium-intact aortas. * $p < 0.05$ vs Dobutamine

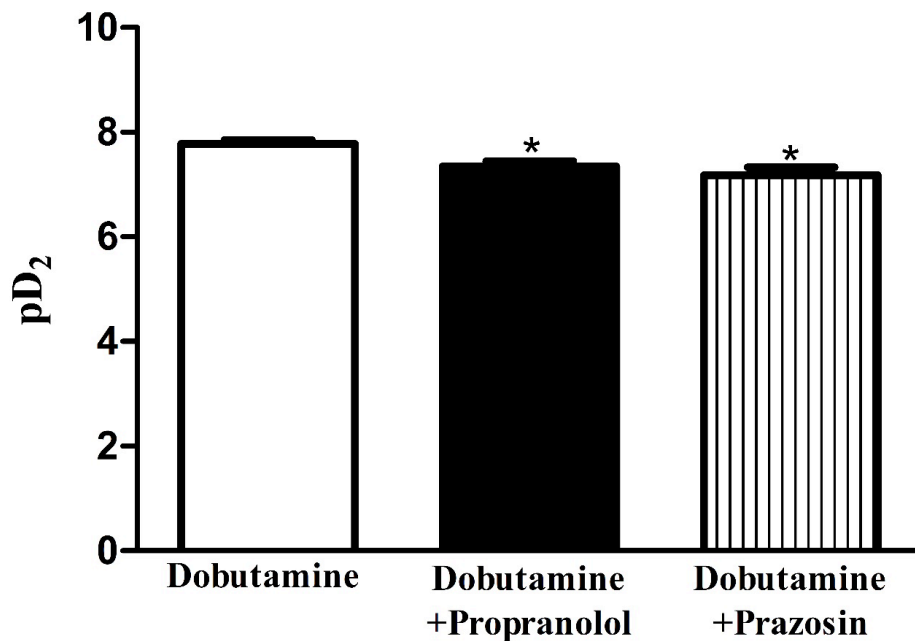


Figure 3. pD_2 of dobutamine in the absence (n=6) and presence of propranolol (non-selective β -AR antagonist, $1 \mu\text{M}$, n=5) or prazosin (α 1-adrenoceptor antagonist, $3 \times 10^{-4} \mu\text{M}$, n=4) in the endothelium-intact aortas. * $p < 0.05$ vs Dobutamine

Discussion

The results of the present study showed that dobutamine produced concentration-dependent contraction in the endothelium-intact rat aorta. Findings from the present study also demonstrated for the first time, to the best of my knowledge, the β -ARs are involved in the vasoconstrictor effect of dobutamine in the rat aorta.

Dobutamine is a chiral molecule with two stereoisomers including (+)- and (-)-dobutamine [10]. Previous evidence has indicated that each stereoisomer of dobutamine represents different agonistic activity on α_1 - and β_1 -adrenergic receptor subtypes [4, 11]. However, dobutamine is clinically used as a racemic mixture and so overall pharmacologic response results from the net effect of these two stereoisomers. Therefore, the present study was designed to investigate the direct action of dobutamine by using its racemate.

Although knowledge of the vasorelaxant action of dobutamine is based on the previous studies applying dobutamine in precontracted arteries [7-9], the direct vascular action of dobutamine is also important. Therefore, the experiments described in this present study were designed to elucidate the direct action of dobutamine in the isolated aorta. As a result, present findings indicate that dobutamine contracts the endothelium-intact aorta in a concentration-dependent way. These results are in line with other authors, who also reported that dobutamine elicited contraction in the various isolated vessels including aorta, renal, mesenteric and femoral arteries [4, 5, 12, 13]. Interestingly, Ozaki et al. [12] showed that the contractile response of dobutamine at increasing concentrations (5×10^{-8} - 10^{-4} M) in renal and mesenteric arteries was converted to relaxation in the presence of phenoxybenzamine indicating the role of α -ARs in this contractile response [12]. In contrast, the vasodilatory response of coronary and cerebral arteries was obtained with the same concentrations of dobutamine [12]. Accordingly, these different responses are thought to be involved in the agonistic activity of dobutamine at both α - and β -ARs and relative functional importance of these receptors in the control of vascular response of different arteries [14]. These contradictory results are also present under in vivo experiments showing increased

and decreased mean arterial pressure with dobutamine at lower doses (4-8 mg/kg,) and higher doses (16-32 mg/kg), respectively [15]. Furthermore, it has been found that dobutamine didn't cause any vasocontractile response in internal thoracic artery segments from patients undergoing coronary bypass surgery [16]. This evidence also indicates that the vascular response elicited by dobutamine could be modified in the presence of cardiovascular diseases.

In the present study, it has been shown that the vasocontractile response produced by dobutamine is based on its agonistic activity on α - and β -ARs. A partial agonistic activity of dobutamine on α -adrenoceptors has previously been reported [2, 17]. This may also help to explain the difference in direct and indirect vascular actions of dobutamine.

Dobutamine has been reported to have selectivity on different β -adrenergic receptor subtypes involving β_1 , β_2 and β_3 [18]. These receptors are also present in vasculature [19]. However, the relevance of β -adrenergic receptors in the vascular response to dobutamine has not been questioned. Therefore, the novel aspect of the present study is the role of β -adrenergic receptors in the dobutamine-mediated vascular response of the endothelium-intact aorta. In this regard, a main evidence from the present study is that propranolol, non-selective β -AR antagonist, inhibited dobutamine-induced vasoconstriction with no significant changes in the efficacy. Furthermore, present findings confirm involvement of the α_1 -adrenergic receptors in this response to dobutamine as reported previously [5, 6]. Additionally, the efficacy of dobutamine has been found to be decreased by the presence of prazosin in the present study.

The involvement of the endothelium in the vascular homeostasis has been widely documented [20]. In this regard, there is increasing evidence showing that endothelial β -ARs especially β_2 - and β_3 -ARs are primarily responsible for the vasorelaxant response [7, 8, 21, 22]. Although endothelial β -ARs have been found to be responsible for the vasocontractile response to dobutamine in the present study, the contribution of each β -ARs in this response needs to be further investigated.

In conclusion, the results of the present study, to the best of my knowledge, demonstrate for the first time β -ARs are also involved in the contractile effect of dobutamine in the rat aorta. Taken together, the present findings reveal a pharmacological action elicited by activation of α_1 - and β -ARs in the vasocontractile effect of dobutamine.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975;36:185-196. <https://doi.org/10.1161/01.res.36.1.185>
2. Kenakin TP. An in vitro quantitative analysis of the alpha adrenoceptor partial agonist activity of dobutamine and its relevance to inotropic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;216:210-219.
3. Kenakin TP, Johnson SF. The importance of the alpha-adrenoceptor agonist activity of dobutamine to inotropic selectivity in the anaesthetized cat. *Eur J Pharmacol* 1985;111:347-354. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90641-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90641-7)
4. Ruffolo RR, Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE, Murphy PJ. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;219:447-452.
5. Oriowo MA, Nichols AJ, Ruffolo RR. Receptor protection studies with phenoxybenzamine indicate that a single alpha 1-adrenoceptor may be coupled to two signal transduction processes in vascular smooth muscle. *Pharmacology* 1992;45:17-26. <https://doi.org/10.1159/000138968>
6. Oriowo MA. Alpha1-adrenoceptor antagonist effect of (+/-)- dobutamine in rat isolated gastric artery preparation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:728-733. <https://doi.org/10.1097/00005344-199911000-00015>
7. Flacco N, Segura V, Perez Aso M, et al. Different β -adrenoceptor subtypes coupling to cAMP or NO/cGMP pathways: implications in the relaxant response of rat conductance and resistance vessels. *Br J Pharmacol* 2013;169:413-425. <https://doi.org/10.1111/bph.12121>
8. Pourageaud F, Leblais V, Bellance N, Marthan R, Muller B. Role of beta2 adrenoceptors (beta-AR), but not beta1-, beta3-AR and endothelial nitric oxide, in beta-AR-mediated relaxation of rat intrapulmonary artery. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2005;372:14-23. <https://doi.org/10.1007/s00210-005-1082-2>
9. Randall MD, McCulloch AI. The involvement of ATP-sensitive potassium channels in beta-adrenoceptor-mediated vasorelaxation in the rat isolated mesenteric arterial bed. *Br J Pharmacol* 1995;115:607-612. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1995.tb14975.x>
10. Waldeck B. The β_1 -selective adrenoceptor agonist dobutamine: a fallacy being perpetuated. *Chirality* 2011;23:63-64. <https://doi.org/10.1002/chir.20874>
11. Ruffolo RR, Yaden EL. Vascular effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1983;224:46-50.
12. Ozaki N, Kawakita S, Toda N. Effects of dobutamine on isolated canine cerebral, coronary, mesenteric, and renal arteries. *Cardiovasc Pharmacol* 1982;4:456-461. <https://doi.org/10.1097/00005344-198205000-00017>
13. Morishita H, Furukawa T. Possible modes of action of dobutamine in dog femoral and pulmonary arteries. *Cardiovasc Res* 1980;14:103-107. <https://doi.org/10.1093/cvr/14.2.103>
14. Kenakin TP, Johnson SF. The importance of the alpha-adrenoceptor agonist activity of dobutamine to inotropic selectivity in the anaesthetized cat. *European J of Pharmacol* 1985;111:347-354. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(85\)90641-7](https://doi.org/10.1016/0014-2999(85)90641-7)
15. Robie NW, Nutter DO, Moody C, McNay JL. In Vivo Analysis of Adrenergic Receptor Activity of Dobutamine. *Circ Res* 1974;34:663-671. <https://doi.org/10.1161/01.res.34.5.663>
16. Myers ML, Li GH, Yaghi A, McCormack D. Human internal thoracic artery reactivity to dopaminergic agents. *Circulation* 1993;88:110-114.
17. Kenakin, TP. Organ selectivity of drugs. Alternatives to receptor selectivity, *Trends in Pharmacol Sci* 1982;3:153-156. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(82\)91067-7](https://doi.org/10.1016/0165-6147(82)91067-7)
18. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor agonists at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2010;160:1048-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00754.x>
19. Werstiuk ES, Lee RM. Vascular beta-adrenoceptor function in hypertension and in ageing. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78:433-452.
20. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:985-1002. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00292.2006>
21. Mori A, Miwa T, Sakamoto K, Nakahara T, Ishii K. Pharmacological evidence for the presence of functional beta(3)-adrenoceptors in rat retinal blood vessels. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010;382:119-126. <https://doi.org/10.1007/s00210-010-0526-5>

22. Mahajan P, Tabrizchi R. Influence of endothelium on beta-adrenoceptor-mediated mechanical and electrical functions in rat pulmonary artery. *Vascul Pharmacol* 2010;53:144-150. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2010.05.005>

Acknowledgements: I would like to thank to Zeynep Elif YEŞİLYURT (PhD student at Ankara University Faculty of Pharmacy Department of Pharmacology) for technical support.

Ethical approval: Kobay Experimental Animal Laboratory Local Ethical Committee, Approval date and number: 14.01.2020/451.

Bir üniversite hastanesi personelinin Brusella hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi

Evaluation of information, attitudes and behaviors of a university hospital staff about Brucella

Mert Özen, Atakan Yılmaz, Reşad Beyoğlu, Murat Seyit, Alten Oskay

Gönderilme tarihi:08.06.2020

Kabul tarihi:17.06.2020

Özet

Amaç: Pamukkale Üniversitesi (PAÜ) Hastanesinde çalışan sağlık profesyonelleri dışındaki personelin sosyodemografik özelliklerinin tanımlanması, Bruselloz ve Brusellozdan korunma hakkındaki bilgilerinin değerlendirilmesi, Brusella enfeksiyonuna yol açabilecek bazı riskli uygulamalarla olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Araştırmadaki veriler 25 soruluk anket formu ile, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak toplanmıştır. Anketler, PAÜ Hastanesinde uygulanmıştır.

Bulgular: Bruselloz ülkemizde sık görülen bir hastalıktır. Çalışmamıza katılan kişiler farklı yaş gruplarında ve hastanede çalışmasına rağmen Brusellozun sadece hayvanlarla temas sonucu bulaşabildiği (%4,65) (%0,58-%8,72) oranında bilinmiştir. Yaş ve eğitim seviyesi arttıkça Brusella hakkındaki bilgi, tutum ve davranışların çoğu zaman olumsuz yönde etkilendiği görülmüştür.

Sonuç: Bruselloz hakkında hastane çalışanları dahil bilgilendirilmeli, hastalığın hayvanlar ve/veya çıkartlılarıyla temas sonucu bulaşabileceği riski konusundaki bilinç artırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Brusella, bruselloz, zoonoz hastalıklar.

Özen M, Yılmaz A, Beyoğlu R, Seyit M, Oskay A. Bir üniversite hastanesi personelinin Brusella hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:621-627.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to define the sociodemographic characteristics of the staff other than health professionals working at Pamukkale University (PAU) Hospital, to evaluate their knowledge about Brucellosis and protection of people at risk against it, as well as their relationship with some risky practices that may cause Brucella infection.

Materials and methods: The data of the research were collected using a questionnaire comprising of 25 questions, using face-to-face interview technique. The questionnaires were applied at PAU Hospital.

Results: Brucellosis is a common disease in our country. Although the participants in our study were of different age groups and worked at the hospital environment, only (4.65%) (0.58%-8.72%) of them knew that Brucellosis can be transmitted by contact with animals. Increasing age and education level negatively affected the information, attitudes and behaviors about Brucella.

Conclusion: Hospital staff should be informed about Brucellosis, including awareness of the risk that the disease may be transmitted by contact with animals and / or their products or waste.

Key words: Brucella, brucellosis, zoonosis diseases.

Ozen M, Yilmaz A, Beyoglu R, Seyit M, Oskay A. Evaluation of information, attitudes and behaviors of a university hospital staff about Brucella. Pam Med J 2020;13:621-627.

Mert Özen, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Denizli, Türkiye, e-posta: ozenmert@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6653-3756) (Sorumlu Yazar)

Atakan Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Denizli, Türkiye, e-posta: dr_atakanyilmaz@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-9773-5681)

Reşad Beyoğlu, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Denizli, Türkiye, e-posta: resadbeyoglu@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7321-5131)

Murat Seyit, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Denizli, Türkiye, e-posta: muratseyit@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8324-9471)

Alten Oskay, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD, Denizli, Türkiye, e-posta: oskayten@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4373-6280)

Giriş

Brusella küçük (0,5-0,7×0,6-1,5 µm), hareketsiz, kapsulsüz, zorunlu aerob, oksidaz ve üreaz pozitif, kokobasil şeklinde gram negatif bakteridir [1]. Bruselloz ise insanlarda ve hayvanlarda, Brusellanın bazı türleri tarafından oluşturulan zoonotik bir hastalıktır. Yavru atma hastalığı, Mal Hastalığı, Peynir Hastalığı, Malta Humması olarak da bilinmektedir. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülmekle birlikte morbiditesi yüksek, mortalitesi ise düşüktür [1, 2].

Bruselloz enfekte hayvanlar aracılığı ile süt ve süt ürünleri, etleri ve vücut sıvılarından insanlara bulaştığı için halk sağlığı açısından da ayrı bir öneme sahiptir. Bulaş yolları arasında bütünlüğü bozulmuş derinin enfekte hayvan sekresyonları ile direkt teması, enfekte aerosollerin inhale edilmesi, süt ürünlerinin pastörize edilmeden tüketilmesi en bilinenleri olup, hastalıktan şüphelenildiğinde bu yönde sorgulama yapılmalıdır. En sık bulaş çiğ süt ve süt ürünleri (krema, peynir, vs.) aracılığıyla olmaktadır [1, 2, 3]. Hastalığın endemik görüldüğü ülkelerde temel bulaşma yolları pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi iken, gelişmiş ülkelerde ise temas ve inhalasyon yolu ile bulaş daha çok görülmektedir [1, 4]. Et ürünleri nadiren enfeksiyon kaynağı olmaktadır. İnsandan insana bulaş çok nadirdir [1, 2, 5]. Cinsel temasla bulaştığı ileri sürülen vakalar bildirilmiş olup, epididimoorşitli hastaların sperm sıvısında bakteri üretilmektedir [6]. Hastalığın kan transfüzyonu ile bulaşabildiğini gösteren çalışmalar vardır. Anne sütü kaynaklı olgu bildirimleri de vardır [1, 7-9]. Ülkemizde ve hastalığın endemik olduğu ülkelerde başlıca bulaş kaynağı pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimiyledir [10]. Brusellozun önlenmesinde hayvanlar için etkili canlı attenüe aşular kullanılmaktadır. Hayvanlardan bulaşın önlenmesinin en önemli yolu hayvanların aşılanmasıdır ancak insanlarda hastalığın önlenmesi için bir aşı bulunmamaktadır [11]. Bruselloz, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Teşkilatı (FAO), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve

Dünya Hayvan Sağlığı Örgütü (OIE) tarafından dünyadaki en yaygın zoonotik hastalık olduğu kabul edilmiştir [1, 2, 9]. WHO'nun verilerine göre; her yıl 500.000 yeni vaka saptanmaktadır. Hastalık Akdeniz ülkeleri, Orta Doğu, Batı Asya, Latin Amerika ve Afrika'nın bir bölümünde daha fazla görülmektedir [8, 12]. Türkiye'de bu bölgeler içindedir.

Bruselloz, herhangi bir organ sistemini tutulabilen sistemik bir hastalıktır [1]. Ayrıca Brucella'nın farklı türlerinin neden olduğu farklı klinik sendromlar da vardır. Hastalığın ilk döneminde en çok ateş (%90-95), titreme-terleme (%40-90), halsizlik (%80-95), yaygın kas ağrıları (%40-70), eklem ağrıları (%20-40), iştahsızlık, baş ağrısı, sırt ağrısı, mental durgunluk hali gibi semptomlar görülür [6,9]. Ateş, üşüme ve titreme ile birlikte 40-41°C'ye yükselip, çoğunlukla gece yarısından sonra terleme ile düşer. Hastalık ilerledikçe tabloya gastrointestinal semptomlar (karın ağrısı, bulantı, kusma, sarılık, ishal ve/veya kabızlık) da eklenebilir [4, 12].

Hastanemizde çalışan, sağlık görevlilerinin dışındaki personelin ülkemizde yaygın görülen ve yüksek morbiditeye sahip olan bu hastalık hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Evren, örneklem ve veri toplama araçları

Araştırmanın verileri, Pamukkale Üniversitesi Hastanesinde, personelin dinlenme saatlerinde, bir öğretim üyesi ve üç araştırma görevlisi tarafından, 25 soruluk anket formu, yüz yüze görüşme tekniği ile toplanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı.

Dahil etme kriterleri

Çalışmaya dahil olmak için onam veren 18 yaşından büyük, çalışmanın yapıldığı tarihlerde hastanemizde görev yapan personeller çalışma kapsamına alındı.

Dışlama kriterleri

Çalışmaya dahil olmak istemeyen personeller çalışmadan dışlandı.

İstatistiksel değerlendirme

Araştırma verileri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18.0 programı ile analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler, ki-kare testi kullanıldı ve grup içi farklılık Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Bulgular $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi ile yorumlandı.

Bulgular

Katılımcıların 1/3'ünden fazlası (%40,7) temizlik personeliydi. Bunu sırasıyla, hasta bakıcı (%29,2), işçi (%19,9), teknisyen (%7,9) ve mühendis (%2,3) izlemekteydi. Ankete

katılan personelin sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya katılan 216 kişiden 172'si Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimlerinden en az birini duyduğunu belirtmiştir (Tablo 2). 172 kişinin 14'ü (%8,14) duyduğu isimlerin hepsinin aynı hastalık olduğunu, 38'i (%22,09) birkaçının aynı hastalık olduğunu bildiğini söylerken, 75'i (%43,60) duyduğu isimlerin aynı hastalık olduğunu bilmediklerini söylemiş, 89 kişi (%51,74) ise bu soruya cevap vermemiştir. Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimlerinden en az birini duyduğunu belirten 172 kişiden 53'ü bilgilerini çevrelerinden (arkadaş, akraba, komşu) öğrendiklerini söylemiştir ve bu grup %30,81 ile en yüksek oranı oluşturmaktadır. Diğer katılımcılar arasından sıklık sırasına göre 36 kişi (%20,93) Brusellozu televizyon, radyo ve gazeteden, 26 kişi (%15,12) ise veteriner hekimden öğrendiğini belirtmiştir.

Tablo 1. PAÜ Hastanesi personelinin sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet		
Kadın	113	52,3
Erkek	103	47,7
Yaş		
≤29	19	8,8
30-39	91	42,13
40-49	92	42,59
50-59	14	6,48
En küçük yaş: 20 En büyük yaş: 57		
Mean ± SD=39,35±6,552		
Median=39,00		
Öğrenim Durumu		
Okuryazar	1	0,47
İlkokul	69	31,94
Ortaokul	40	18,52
Lise	89	41,20
Önlisans	13	6,02
Lisans	4	1,85
Ekonomik Durum		
Kötü	50	23,15
Orta	138	63,89
İyi	28	12,96
Toplam	216	

Tablo 2. PAÜ Hastanesi personelinin Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimleri hakkındaki bilgisi

Bruselloz ve / veya Brusellozun Diğer İsimlerini Biliyor mu?	Sayı	%
Hayır	44	20,37**
Evet	172	79,63**
Peynir hastalığı	102	59,30*
Bruselloz	74	43,02*
Mal hastalığı	46	26,74*
Yavru atma hastalığı	16	9,30*
Malta humması	10	5,81*
Dalgalı humma	2	1,16*

*n=172 değerine göre yüzde değerleri, ** n=216 değerine göre yüzde değerleri

Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimlerinden en az birini duyduğunu belirten 172 kişiye, Bruselloz hastalığında görülen şikâyetler sorulduğunda en sık “ateş” (%40,12) cevabı verilirken, bunu sırasıyla “kas ağrısı” (%27,33), “eklem ağrısı” (%24,42), “terleme” (%24,42), “halsizlik” (%24,42), “bulantı-kusma” (%18,60), “bel ağrısı” (%15,70), “baş ağrısı” (%15,12) ve “döküntü” (%2,91) izlemektedir. Katılımcılardan 59 kişi (%34,30) ise Bruselloz hastalığında görülen şikâyetler hakkında herhangi bir fikirleri olmadığını söylemiştir. Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimlerinden en az birini duyduğunu belirten 172 kişiye Brusellanın bulaş yolları sorulduğunda, en sık sokakta satılan kaynatılmamış sütle (%49,42) bulaştığı cevabı verilirken, bunu sırasıyla pazarlardan alınan açık peynir (%46,51), kırmızı et/sakatat ürünlerinin çiğ/az pişmiş tüketilmesi (%20,35) ve koyun, keçi, inek gibi hayvanlarla/bunların çıkartılarıyla direk temas (%18,02) ile bulaş cevapları izlemiştir. Brusellanın bulaş yollarından biri olmamasına rağmen, 21 kişi (%12,21) Brusellanın yoğurtla da bulaşacağını düşündüklerini ifade etmiştir. Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimlerinden en az birini duyduğunu belirten 172 kişinin yaklaşık beşte biri (%20,35) Brusellozun sık rastlanan bir hastalık olmadığını söylemiştir.

Brusellozun tedavisi olup olmadığı sorulduğunda katılımcıların 70'i (%32,40) hastalığın tedavisinin olduğunu söylemiştir.

Bruselloz ve/veya Brusellozun diğer isimlerinden en az birini duyduğunu belirten 172 kişiye Brusellozun insanlar ve hayvanlar için aşısı olup olmadığı sorulduğunda, katılımcıların yarısından fazlası (%60,8) bilmediklerini söylemişlerdir. 8 kişi (%4,7), Brusellozisin insanlar için aşısı olmadığını, 10 kişi ise (%5,8) hayvanlar için aşısı olduğunu söylemiştir. Ankete katılan kişilerin büyük çoğunluğu (%59,26) sütü marketten kutu ve/veya şişe süt şeklinde aldıklarını söylemiştir. Katılımcılara, tükettikleri peynirin kaynağı sorulduğunda, çoğunluğu peyniri marketten kapalı kutu şeklinde aldığını söylemiştir. Katılımcılara Brusellanın alınan açık sütün kaynatılmadan tüketilmesiyle bulaşıp bulaşmadığı sorulduğunda öğrenim durumu ilkökul ve altı olanların %35,7'si, ortaokul olanların %25'i, lise ve üstü olanların %47,2'si bulaştığını belirtmiştir ($p=0,038$). Brusellanın kutu süt ile bulaşmamasına rağmen kendisi ve/veya etrafındakilerden herhangi biri geçirmiş olan katılımcıların %5,1'i, kendisi ve/veya etrafındakilerden herhangi biri geçirmemiş olanların ise %9,7'si kutu süt ile bulaştığını ifade etmiştir ($p>0,05$). Yoğurt Brusella bulaşına neden olmadığı halde hastalığı kendisi ve/veya etrafındakilerden herhangi biri geçirmiş olan katılımcıların %27,4'ü, kendisi ve/veya etrafındakilerden herhangi biri geçirmemiş olan katılımcıların ise %52,4'ü yoğurdun Brusella bulaşına neden olduğunu ifade etmiştir ($p=0,01$). Katılımcıların, Brusellanın bulaş yollarından birinin kırmızı et olup olmadığını bilme oranına

bakıldığında öğrenim durumu yükseldikçe bulaş bilme oranının arttığı görülmüştür ($p=0,036$). Bu farkın nedeninin kişilerin sosyal çevresinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür. Katılımcıların, kendisi ve/veya çevresinden birileri Bruselloz geçirmiş olanlarının %4,6'sı açık sütün kaynatılmamasıyla yapılan peyniri tükettiklerini belirtirken, Bruselloz geçirmeyen grupta bu oran %6,5'dir.

Ankete katılanlardan 68 kişi (%31,48) son bir yıl içinde inek, koyun, keçi gibi hayvanlarla temas etmediklerini söylemiştir. Hayvanların sevilmesi ve oynanması ile Brusellozdan bulaş olmamakla birlikte katılımcıların önemli bir kısmı (%82,7) sevme-oynama şeklinde temas ettiklerini ifade etmişlerdir. Kurban kesme (%14,2) sebebiyle temas, sevme-oynamadan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Katılımcılara, bu gibi hayvanlarla temas öncesi önlem alıp almadıkları sorulduğunda, 126 kişi (%58,33) bir önlem aldıklarını ve bu önlemlerin en sık belirtilen hayvana yaklaşmama (%44,43) ve el yıkama (%41,27) olduğunu bildirmişlerdir.

Katılımcıların son bir yıl içinde inek, koyun, keçi gibi hayvanlarla temas durumunun, cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında erkeklerin %57,1'i, kadınların ise %10,2'si bu gibi hayvanlarla temasta bulunduğu görülmüştür. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Bu farkın oluşmasında, kadınların hayvanlardan korkması, kurban kesmek için hayvan alımını ve kurban kesimini sıklıkla erkeklerin yapmasının etkili olduğu düşünülebilir. Katılımcıların cinsiyetlerine göre inek, koyun, keçi gibi hayvanlarla temas öncesi önlem alma durumlarına bakıldığında, erkeklerin %47,3'i, kadınların ise %72,3'ü temas öncesinde herhangi bir önlem aldığını belirtmiştir ($p<0,05$). Erkekler, kadınlara göre, hayvanlarla daha sık temas etmelerine rağmen, erkeklerin temas öncesi önlem alma sıklığı kadınlara göre daha düşüktür.

Son bir yıl içinde inek, koyun, keçi gibi hayvanlarla temas durumunun dağılımına bakıldığında kendisi ve/veya etrafındaki herhangi biri Bruselloz geçirmiş olanların %58,06'sı, geçirmemiş olanların ise %17,13'ü temas ettiklerini belirtmiştir.

Tartışma

Araştırmaya katılanların %52,3'ü kadın, %47,7'si erkektir. Araştırmaya katılan kadınların

sayısının erkeklerden daha fazla olması, araştırmaya dahil olmak isteyen kişilerin çoğu kadın olması ile açıklanabilir.

Katılımcılara Bruselloz'la ilgili bilgi kaynakları sorulduğunda en çok "çevre" yanıtı verilmiştir. Bu durumun nedeni, hastanede çalışmalarına rağmen hastalıklarla ilgili soru sormaya çekinme, eğitim kurumlarının ve medyanın bu konuda yeterli bilgiyi ulaştırmıyor olması ve hastalık deneyimlerinin daha akılda kalıcı olması olabilir.

Türkiye Bruselloz açısından endemik bir ülke olmasına rağmen katılımcıların %20,45'i bu hastalığın sık görülmediğini, %60,61'i ise bu konuda bir fikirlerinin olmadığını belirtmiştir. Brusellozdan korunmak için insanlara uygulanan bir aşının bulunmamasına rağmen katılımcıların %11,6'sından 'vardır' yanıtı alınmıştır.

"Rusya'da 2003-2005'te Bruselloz epidemiyolojisi ve tanı metotları" derlemesine göre Bruselloz hastalığı %63,9 oranında erkeklerde görülmekte ve vakaların %68,1'ine temas ile, %23,9'sına gıda ile bulaşmıştır, kalan %8'de bulaş yolu tespit edilememiştir. Değerlendirilen 1462 vakanın %29,3'ü Brusella ile iş yerinde karşılaşmıştır, %70,7'sinde bu bağlantı bulunamamıştır. 2003-2005 yılları arasında başvuran vakaların %50'sinden fazlanın 40 yaşından genç olduğu görülmüştür. %12,2'si çocuk ve ergen, %37,4'ü 20-39 yaş arasında, %42,3'ü 40-59 yaşların, %8,1'i 60 yaş ve üstündedir [13]. Bizim çalışmamıza katılanların %84,72'si 30-49 yaş arasındadır. Bizim verilerimizin Rusya ile farklılık göstermesinin nedeni anketi uyguladığımız katılımcıların hastanede çalışan, çalışma hayatında aktif olan yaş grubu mensupları olmasından kaynaklanabilir.

Avcı ve ark.'nın [14] Van'ın bazı köylerinde yaptıkları bir çalışmada katılımcıların ($n=66$) %98,5'inin Bruselloz hastalığını duyduklarını, %47'sinin Brusellozdan nasıl korunulacağını bilmediğini saptamışlardır. Çalışmaya katılanların %95,5'nin çiğ süttten peynir yaptıkları saptanmıştır. Çalışmaya katılanların tamamının çiğ süttten yaptıkları peynirleri taze olarak ve/veya bir aydan kısa sürede tuzlu suda/salamurada bekleterek kullandıkları ve/veya sattıkları saptanmıştır. Çalışmaya katılanların yarısına yakını önceden Bruselloz tanısı aldığını belirtmiştir. Akkuş ve ark. [15] yaptıkları benzer bir çalışmada Kars ilinde

hayvancılıkla uğraşan 97 kişinin Bruselloza ilişkin bilgi ve uygulamalarını sorgulamıştır. Katılımcıların değerlendirilmesinde; %84'ünün çiğ süttten peynir yaptığı, %19'unun peyniri hemen kullandığını, %66'sının çiğ kaymaktan tereyağını yaptığı, %66'sının Brusellozu duyduğunu, %35'inin hayvanında yavru atma, %32'sinde ölü doğum olduğu belirlenmiştir.

Bizim çalışmamızda Brusellozun bulaş bilgisi hastalığın herhangi bir ismini duyan 172 kişi üzerinden değerlendirilmiştir. Bulaş yollarına en sık verdikleri cevaplar sırasıyla, "kaynatılmamış süt", "taze peynir" ve "az pişmiş/ çiğ kırmızı et" olmuştur. Brusellanın bulaş yolları çoğunlukla doğru bilinirken, yoğurtla bulaş olmamasına rağmen 21 kişi 'yoğurtla bulaşır' yanıtını vermiştir. Bunun sebebinin yoğurdun kaynatılmış süttten yapıldığını bilmemeleri ve kendilerinin evde yoğurt yapmamaları olabilir.

Brusellanın bulaş yollarını bilme ile öğrenim durumu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Öğrenim seviyesi arttıkça bulaş yolları daha az bilinmiştir. Bununla ilgili olarak daha spesifik çalışmalara gerek olabilir. Ancak bunun sebep olarak köy yaşantısından şehir yaşamına geçişin etkili olduğu düşünmekteyiz. Kutu süt ile bulaş olmazken 14 kişi kutu süt ile bulaştığını belirtmiştir. Bunun sebebi halk arasında kutu süt olarak bilinen işlenmiş sütlerin aslında çiğ süttün 135°C'nin üzerinde ısıtılarak, Ultra Yüksek Isı veya Isıl İşlemler (pastörizasyon, sterilizasyon ve UHT gibi teknikler) görmüş olduğunu bilmemeleri olabilir.

Kendisi ve/veya çevresinden birileri Bruselloz geçirmiş olanlarda kaynatılmış süt ve kaynatılmış süttten yapılan peynirin tüketiminin daha fazla olması, kendisi Bruselloz geçirmiş olan kişilerin kaynatılmamış açık sütü veya kaynatılmamış açık süttten yapılmış peyniri tüketmemeye dikkat ettikleri görülmüştür. Ayrıca kendisinin ya da çevresinden birilerinin hastalık hikayesi olan kişilerin Bruselloz bulaşma yollarını bilme oranı, kendisi ya da çevresinde hastalık öyküsü olmayanlara göre daha anlamlı olarak daha fazladır. Bunun sebebinin hastalık geçirmenin bilinçlenmeye etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda Avcı ve ark. [14] ile Akkuş ve ark.nın [15] çalışmalarına göre çiğ süttten peynir yapımı daha az oranda görülmüştür. Bunun sebebinin ise bölgesel

yemek kültürü farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Kendisinin ya da çevresinden birilerinin hastalık hikayesi olan kişilerin Bruselloz bulaşma yollarını bilme oranı, kendisi ya da çevresinde hastalık öyküsü olmayanlara göre daha anlamlı olarak daha fazladır. Bu, hastalığı geçirmenin bilinçlenmede etkili olduğunu düşündürmektedir.

Tüketilen peynirin kaynağı ile hastalıktan haberdar olma arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Katılımcıların bu davranışlarının sebebinin hastalığı duymalarına rağmen hastalık hakkında yetersiz bilgiye sahip olmaları olabilir. Hayvanla temas sonrasında alınacak önlemler sorulduğunda, 56 kişinin "hayvana hiç yaklaşmam" cevabı en sık alınan cevap olurken, el yıkama ise 52 kişi tarafından en çok alınacak ikinci önlem olmuştur.

Sonuç olarak; Brusellozun Türkiye'de endemik bir hastalık olmasına rağmen hastane çalışanları tarafından da iyi bilinen bir hastalık olmadığı görülmüştür. Bilgi edinmenin çoğunlukla sosyal öğrenmeyle gerçekleştiğini gördüğümüz çalışmamızda, bu durumun yanlış, eksik bilgilenmelere de sebep olabileceği düşünmekteyiz. Özellikle hastalığın yayılmasının önlenmesi için daha fazla toplumsal bilinçlendirme ve farkındalık çalışmalarına gerek duyulmaktadır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Zoonotik hastalıklar hizmet içi eğitim modülü. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı, 2011. Erişim adresi: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Zoonotik%20Hastalıklar%20Katilimci%20Kitabi.pdf>. Erişim tarihi 30.05.2020
2. Hatipoğlu ÇA, Kınıklı S, Tülek N, ve ark. Bir eğitim hastanesinin infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğinde izlenen 202 bruselloz olgusunun epidemiyolojik verilerinin irdelenmesi. *Klimik Derg* 2005;18:94-98.
3. Şimşek F, Kantürk A. Bruselloz. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2016;32:46-49. <https://doi.org/10.5222/otd.2016.046>
4. Öcal N, Babür C, Yağcı BB, ve ark. Kırıkkale yöresinde süt sığırlarında brusellozis, listeriozis ve toksoplazmozis'in seroprevalansı ve birlikte görülme sıklığı. *Kafkas Üniv Vet Fak Derg* 2008;14:75-81. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2008.09-A>

5. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS). Brusellozun mikrobiyolojik tanısı. T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015. Erişim adresi: <http://mikrobiyoloji.thsk.saglik.gov.tr/Dosya/tani-rehberi/bakteriyoloji/UMS-B-MT-19-Bruselloz.pdf>. Erişim tarihi 30.05.2020
6. Edward JY. Brucella species. In: Mandell GL, ed. Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE. Principles and practice of infectious diseases 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2386-2393.
7. Çelebi S. Brusellozun epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2003;17:340-343.
8. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6:91-99. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6)
9. Doganay M, Aysen B, Esel D. Brucellosis due to blood transfusion. J Hosp Infect 2001;49:151-152. <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1004>
10. Soyaltın UE, Demir B, Öner Ö, Demirci T, Ekinci F, Akar H. Karaciğer enzim yüksekliği ve epigastrik ağrıyla kendini gösteren Bruselloz: üç olgu sunumu. Klimik Derg 2014;27:30-32. <https://doi.org/10.5152/kd.2014.08>
11. Kandemir Ö. Bruselloz. Türkiye Klinikleri J İnf Dis-Special Topics 2015;8:1-9
12. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organization for Animal Health, and World Health Organization. Brucellosis in human and animals. Geneva: World Health Organization; 2006. Erişim adresi: <https://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf?ua=1>. Erişim tarihi 05.06.2020
13. Denisov AA, Sclyarov OD, Salmakov KM, Shumilov KV. The Russian experience in brucellosis veterinary public health. Rev Sci Tech 2013;32:229-237. <https://doi.org/10.20506/rst.32.1.2199>
14. Avcı DK, Şahin HA, Güvendi G, Çakmak Z, Van iline bağlı bir köyde hayvancılıkla uğraşan bireylerde Bruselloz'a ilişkin bilgi, tutum ve davranışların belirlenmesi. Van Tıp Derg 2017;24:78-84.
15. Akkuş Y, Karatay G, Gülmez A. Hayvancılıkla uğraşan bireylerin bruselloza ilişkin bilgi ve uygulamaları. Kafkas J Med Sci 2011;1:16-20. <https://doi.org/10.5505/kjms.2011.14633>

düzelemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A. O. ve M. S. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü M.Ö., A. Y. ve R. B. tarafından yazılmış, A. O. ve M. S. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 28/04/2020-08 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

M. Ö., A. Y. ve R. B. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. M. Ö. ve A.Y. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü

Primary mediastinal cysts and tumors: 10 year experience

Primer mediastinal kist ve tümörler: 10 yıllık deneyim

Tolga Semerkant, Hıdır Esmе

Gönderilme tarihi: 11.11.2019

Kabul tarihi: 17.06.2020

Abstract

Purpose: To present the investigations related to the symptoms, surgical techniques, post-operative complications and pathologies of the cases with mediastinal cysts and masses.

Material and methods: Ninety cases with mediastinal cysts were evaluated retrospectively between 2009-2019. Patients were investigated regarding age, gender, complaints, radiological location of cysts, pre-operative diagnosis, type of surgeries, post-operative complications, removal of drains and pathologies.

Results: Of cases, 39 (43.3%) were men, and 51 (56.7%) were women. Mean age was 44, and 48.9% had no complaints. The most common complaints reported were, in turn, chest pain (41.3%), dispnea (34.8%) and cough (15.2%). Without any differentiation between benign and malignant cases, 74.4, 20 and 5.6% of the cysts were located in anterior, middle and posterior mediastinum, respectively. Preoperative diagnosis was performed by transthoracic or USG tru-cut biopsy in 8.9% of patients. For diagnostic and threapeutic purposes, 61.1%, 21.1% and 10% of patients were operated through thoracotomy, sternotomy and video-assisted thoracic surgery (VATS) respectively, while 7.8% were operated with first thoracotomy and then VATS. The drains were removed approximately on 5th day. The most common post-operative complications were atelectasis and secretion, and mortality rate was found as 2.2%. The post-operative pathologies were benign in 63.3% and malignant in 36.7% of the cases. Frequencies of pathologies were respectively as follows: thymic diseases (45.5%), neurogenic tumors (12.2%), developmental cysts (10%), Hodgkin's lymphomas (4%) and hydatid cysts (4%).

Conclusion: There is no need for invasive radiological interventions with the mediastinal structures in non-invasive cases for pre-operative diagnosis. Surgery is an effective method in the diagnosis and treatment of patients without invasion to surrounding tissues, and for whom no lymphomas and germ-cell tumors are considered.

Key words: Benign, cyst, malignant, mass, mediastinum.

Semerkant T, Esmе H. Primary mediastinal cysts and tumors: 10 year experience. Pam Med J 2020;13:629-634.

Özet

Amaç: Mediastinal kist ve kitle nedeniyle opere edilen olguların semptomları, operasyon yöntemleri, postoperatif komplikasyon ve patolojilerini sunmak.

Gereç ve yöntemler: 2009-2019 yılları arasında mediastinal kitlesi olan 90 olgu retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, şikâyet, radyolojik yerleşim yeri, pre-operativ tanı, ameliyat şekli, postoperatif komplikasyonlar, dren çekilme süresi, patoloji yönünden analiz edildi.

Bulgular: Olguların 39'u (%43,3) erkek, 51'i (56,7) kadındı. Ortalama yaş 44 idi ve hastaların %48,9'unda şikâyet yoktu. En fazla şikâyet sırası ile göğüs ağrısı (%41,3), dispne (%34,8), öksürüktü (%15,2). Benign-malign ayrımı yapmadan olguların %74,4'i ön mediastende, %20'si arka mediastende ve %5,6'ü orta mediasten yerleşimliydi. Hastaların %8,9'unda transtorasik veya USG ile tru-cut biopsi yapılarak preoperatif tanı konuldu. Tanı veya tedavi amaçlı hastaların %61,1'ine torakotomi, %21,1'ine sternotomi, %10'una VATS, %7,8'ine ise VATS ile başlanıp torakotomiye dönülerek opere edildi. Hastaların drenleri ortalama 5.günde çekildi. Postoperatif en fazla olan komplikasyon atelektazi ve sekresyon ve mortalite %2,2 idi. Olguların postoperatif patolojisi %63,3'ü benign, %36,7 maligndi. Patoloji en sık sırası ile %45,5 timik hastalıklar, %12,2 nörojenik tümörler, %10 gelişimsel kistler, %4 hodgking lenfoma, %4 hidatik kisti.

Sonuç: Radyolojik olarak mediastinal yapılara invazyon olmayan olgularda preoperatif tanı için invaziv girişimlere gerek yoktur. Lenfoma ve germ hücreli tümör olduğu düşünülmeyen ve etraf dokulara invazyon olmayan hastalarda cerrahi hem tanı hem tedavide etkin bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Benign, kist, malign, kitle, mediasten.

Semerkant T, Esmе H. Primer mediastinal kist ve tümörler: 10 yıllık deneyim. Pam Tıp Derg 2020;13:629-634.

Tolga Semerkant, MD, The Department of Thoracic Surgery, Konya Education and Research Hospital, University of Health Sciences, Konya, Konya, Turkey, e-mail: tlgsmrknk@hotmail.com (orcid.org/ 0000-0002-5428-3742) (Sorumlu Yazar)

Hıdır Esmе, MD, The Department of Thoracic Surgery, Konya Education and Research Hospital, University of Health Sciences, Konya, Konya, Turkey, e-mail: drhesme@hotmail.com (orcid.org/ 0000-0002-0184-5377)

Introduction

Primary mediastinal cysts and tumors can be seen at any age. It can result from many structures in the mediastinum. The number of diagnostic possibilities can be reduced by taking into account the patient's age, location of the lesion, symptoms and signs, association with a systemic disease, radiographic findings, and biochemical markers. It can be used for both diagnostic and therapeutic purposes in surgical primary mediastinal lesions [1]. The purpose of our study is to discuss the symptoms, operative techniques, post-operative complications and pathologies of the patients operated due to mediastinal cysts and mass in light of the literature.

Material and methods

Due to the mediastinal mass, 90 patients who were operated in our clinic in the last 10 years were retrospectively analyzed. The patients were analyzed in terms of age, gender, complaint, radiological location, preoperative diagnosis,

type of surgery, postoperative complications, drain removal time, and pathology. Metastatic mediastinal masses, sarcoidosis, tuberculosis, mediastinal lymphadenopathies were excluded. Statistical analysis

Statistical analysis of the study was performed with SPSS version 22 (Statistical Program for Social Sciences) software package. Descriptive statistics pertaining to categorical variables were expressed as frequencies and percentages, while those of continuous variables were expressed as mean, standard deviation, median, and minimum and maximum values.

Results

Thirty-nine of the cases (43.3%) were male, and 51 (56.7%) were female. The mean age was 44 (minimum age: 4, maximum age: 82). There were no complaints in 48.9% of the patients. The most common complaints were chest pain (21.1%), dyspnea (17.8%), cough (7.8%) (Table 1).

Table 1. The symptoms and signs of mediastinal masses

Symptoms and findings	Number of patients	Percentage (%)
No	44	48.9
Chest pain	19	21.1
Shortness of breath	16	17.8
Coughing	7	7.8
Swelling on neck	2	2.2
Diplopia	1	1.1
Difficulty swallowing	1	1.1

As well as routine hematological and biochemical blood examinations in all anterior mediastinal masses, the levels of alpha-fetoprotein, beta-HCG and LDH were also evaluated. Thoracic computerized tomography (CT) was performed in all cases. All cases were evaluated radiologically through magnetic resonance imaging (MRI) for vascular invasion and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for malignancy. For this purpose, MRI was performed in 22.2% of the patients, while 12.2% were exposed to PET-CT was performed.

Without any differentiation between benign and malignant tumors, 74.4% of the cases were located in anterior mediastinum, while

20% and 5.6% were located in the posterior and middle mediastinum, respectively. As to the benign tumors, 68.4% were located in the anterior, 22.8% were in the posterior, and 8.7% were located in the middle mediastinum. Given the malignant tumors, 84.8% were located in the anterior, while 15.2% were located in the posterior mediastinum.

By performing transthoracic or USG trucut biopsies in 11.1% of the patients, pre-operative diagnosis was done in 8.9% of the patients. Based on diagnostic and therapeutic considerations, thoracotomy was performed in 61.1% of the patients, sternotomy was carried out in 21.1%, and VATS was done in 10%, while 7.8% of the cases were operated on initially

with VATS and then turned to thoracotomy. The drains were removed on 5th post-operative day (min. 1 day, max. 23 days). The most common

post-operative complication was secretion along with atelectasis, and the complications are shown in Table 2.

Table 2. Post-operative complications

Post-operative complications	Number of patients
Atelectasis, secretion	4
Chylothorax	2
Pneumonia	1
Subacute thrombus in subclavian vein	1
Right vocal cord paralysis	1
Empyema	1
Arrhythmia and disorientation	1
Deaths	2

Considering post-operative pathologies, 63.3% of the cases were benign, and 36.7% were malignant. The most common post-operative complaints and findings were, in turn, thymic diseases (45.5%), neurogenic tumors (12.2%), developmental cysts (10%), Hodgkin's lymphomas (4%) and hydatid cysts (4%), and the findings are presented in Table 3.

Discussion

Mediastinum is a region where many vital organs and many benign and malignant lesions can occur. Primary mediastinal cysts and tumors are rare. It constitutes 3% of thoracic tumors. Definitive diagnosis is important due to various therapeutic and prognostic applications [2].

Symptoms in mediastinal masses are due to the mass's pressure on the surrounding structures, invasion or paraneoplastic syndromes. The most common symptoms are cough and weight loss, followed by dyspnea. In addition, hoarseness, dysphagia, superior vena cava syndrome, myasthenia symptoms can be observed [3]. Similarly, in our study, the most common symptom was chest pain, shortness of breath and cough.

Many mediastinal masses can be demonstrated by conventional radiography. However, CT and MR are required to determine the nature of the mass, its relationship with the surrounding tissue and its localization [4]. Thorax CT was taken in all of our cases. In 22.2% of cases, mediastinal MRI was taken

due to suspicion of invasion into the mediastinal structures. PET-CT is clinically helpful in the evaluation of primary mediastinal tumors. Mean FDG uptake in malignant tumors is significantly higher than benign tumors [5]. In our study, PET-CT was taken in cases with a high suspicion of malignancy (12.2%).

In mediastinal masses, the diagnosis can be made by tru-cut biopsy. In a study, using a thick needle has been observed to increase the possibility of diagnosis. The diagnostic success rate was found to be 88.7% [6]. Our diagnostic success rate in cases with tru-cut biopsy was similar and was 80%. Masses that are well defined radiologically should be removed in total for diagnosis and treatment [7]. In our study, similar lesions were totally removed without preoperative invasive diagnosis. Thus, both diagnosis and treatment were provided. Only those who were considered to have lymphoma and germ cell tumors preoperatively were first biopsied.

There are operation methods such as thoracotomy, hemi-clamshell, videothoracoscopy and median sternotomy in mediastinal masses. Videothoroscopic methods have many benefits. However, in complicated cases during videothoracoscopy or when complete resection cannot be achieved, open surgery should not be hesitated [8]. In our study, it was started with VATS in 7.8% and passed for reasons similar to thoracotomy.

Table 3. Post-operative pathologic and clinical findings

Pathology	Number of patients		Percentage (%)		Location of cysts (n)		Pre-op diagnosis (n)		Number of surgeries (n)	
	Anterior	Middle	Middle	Posterior	TTB	USG	Thoracotomy	Sternotomy	VATS	
Thymic diseases (45.5%)	24	26.7	23	-	-	1	3	4	16	2
Thymoma	11	12.2	11	-	-	-	-	-	7	4
Thymic hyperplasia	4	4.4	4	-	-	-	-	-	1	2
Thymolipoma	1	1.1	1	-	-	-	-	-	1	-
Thymohemangioliipoma	1	1.1	1	-	-	-	-	-	-	1
Thymic cysts	8	8.9	1	-	-	7	-	-	7	1
Schwannoma tumors	2	2.2	-	-	-	2	-	-	1	-
Neurofibromas	1	1.1	-	-	-	1	-	-	1	-
Ganglioneuromas	8	8.9	6	2	-	-	-	-	5	2
Pericardial cysts	1	1.1	-	1	-	-	-	-	1	-
Bronchogenic cysts	4	4.4	4	-	-	-	1	-	1	2
Hodgkin's lymphomas	4	4.4	3	3	-	1	-	-	4	-
Hydatid cysts	3	3.3	3	-	-	-	-	1	3	-
Teratomas	3	3.3	3	-	-	-	-	-	3	-
Lymphomas	3	3.3	2	1	-	-	-	-	3	-
Parathyroid adenomas	1	1.1	-	-	-	1	-	-	1	2
Sarcomas (2.2%)	1	1.1	1	-	-	-	-	-	-	-
Ewing sarcomas	2	2.2	-	-	-	2	-	-	2	-
Chondrosarcomas	2	2.2	2	-	-	-	-	1	1	-
Neuroblastomas	1	1.1	-	-	-	-	-	-	-	-
Thyroid gland	1	1.1	-	-	-	1	-	-	1	-
Laryngoceles	1	1.1	-	-	-	-	-	-	1	-
Castleman's disease	1	1.1	-	1	-	-	-	-	1	-
Angiomyolipomas	1	1.1	1	-	-	-	-	-	1	-
Mesotheliomas	1	1.1	-	-	-	1	-	-	1	-
Solitary fibrous tumors	1	1.1	-	-	-	1	-	-	1	-
Cystic lymphangiomas	1	1.1	1	-	-	-	-	-	1	-
Total	90	100	67	5	18	4	4	6	62	12

tbt: Transthoracic biopsy, USG: Ultrasonography, VATS: Video-assisted thoracic surger

Benign lesions are more common in primary mediastinal masses than malignant lesions. Mediastinal masses are located in anterior, posterior and middle mediastinum in order of frequency [9, 10]. Since metastatic diseases are not included in our study, the neoplastic rate is lower.

Mediastinal tumors are usually caused by thymic, neurogenic, lymphatic, germinal or mesenchymal tissues. In the studies, the order of priority changes. However, thymic diseases are in the first place [10-12]. In our study, thymic diseases were in the first place. The reason for the low rate of lymphoma is that we exclude mediastinal lymphadenopathies from the study.

Postoperative complication is 12% in excision of benign mediastinal masses. The most common complications, respectively, were 46.2% atelectasis, 30.8% atrial fibrillation, 15.4% respiratory distress, and acute exacerbation of IPF in 7.7%. There was no mortality. Postoperative complication is 14.4% in primary mediastinal malignant tumors. These are sternal wound infection, superior vena cava graft thrombosis, postoperative bleeding requiring reoperation, phrenic nerve palsy, pulmonary artery thrombosis, mediastinitis. The mortality rate is 6% [8-13]. In our study, the complication rate was 17.7%. The most common complication was atelectasis and secretion. Our mortality rate was 2.2%. The reason for the different postoperative complications and mortality rates in our study was that we included both malignant and benign groups.

Consequently, primary mediastinal masses are rarely seen. In cases where radiological mediastinal structures are not considered invasive (except for lymphoma and germ cell tumor), invasive procedures are not required for preoperative diagnosis. Total removal of the lesion provides both diagnosis and treatment.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the others.

References

1. Date H. Diagnostic strategies for mediastinal tumors and cysts. *Thorac Surg Clin* 2009;19:29-35. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2008.09.001>

2. Sharma P, Jha V, Kumar N, Kumar R, Mandal A. Clinicopathological analysis of mediastinal masses: a mixed bag of nonneoplastic and neoplastic etiologies. *Turk Patoloji Derg* 2017;33:37-46. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2016.01371>
3. Aroor AR, Prakasha SR, Seshadri S, Terthanath S, Raghuraj U. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res* 2014;8:77-80. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7622.4013>
4. Juanpere S, Cañete N, Ortuño P, Martínez S, Sanchez G, Bernado L. A diagnostic approach to the mediastinal masses. *Insights Imaging* 2013;4:29-52. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0201-0>
5. Kubota K, Yamada S, Kondo T, et al. PET imaging of primary mediastinal tumours. *Br J Cancer* 1996;73:882-886. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.157>
6. Iguchi T, Hiraki T, Matsui Y, et al. CT fluoroscopy-guided core needle biopsy of anterior mediastinal masses. *Diagn Interv Imaging* 2018;99:91-97. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.10.007>
7. Pun YW, Moreno Balsalobre R, Prieto Vicente J, Fernández Fau L. Multicenter experience of video-assisted thoracic surgery to treat mediastinal cysts and tumors. *Arch Bronconeumol* 2002;38:410-414. [https://doi.org/10.1016/s0300-2896\(02\)75253-8](https://doi.org/10.1016/s0300-2896(02)75253-8)
8. Kozu Y, Suzuki K, Oh S, Matsunaga T, Tsushima Y, Takamochi K. Single institutional experience with primary mediastinal cysts: clinicopathological study of 108 resected cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20:365-369. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.13-00151>
9. Dixit R, Shah NS, Goyal M, et al. Diagnostic evaluation of mediastinal lesions: Analysis of 144 cases. *Lung India* 2017;34:341-348. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_311_16
10. Bastos P, Magalhães A, Fernandes G, et al. Primary cysts and tumors of the mediastinum. *Rev Port Pneumol* 2007;13:659-673. [https://doi.org/10.1016/s2173-5115\(07\)70361-5](https://doi.org/10.1016/s2173-5115(07)70361-5)
11. Dubashi B, Cyriac S, Tenali SG. Clinicopathological analysis and outcome of primary mediastinal malignancies-a report of 91 cases from a single institute. *Ann Thorac Med* 2009;4:140-142. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.53354>
12. Temes R, Chavez T, Mapel D, et al. Primary mediastinal malignancies: findings in 219 patients. *West J Med* 1999;170:161-166.
13. Bacha EA, Chapelier AR, Macchiarini P, Fadel E, Darteville PG. Surgery for invasive primary mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998;66:234-239. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)00350-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)00350-6)

Ethics committee approval: Ethical Committee Board approval was obtained from Health Sciences University Konya Training and Research Hospital (date and protocol number: 02.01.2020, 174).

Contributions of the authors to the article

T.S. formulated the main idea and hypothesis of the study. T.S. developed the theory and edited the material method section. T.S. and H.E. made the evaluation of the data in the results section. The discussion section of the article was written by T.S, T.S. reviewed, made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Serebral paralizili yetişkinlerde spastisite ile mobilite ve aktivite düzeyi arasındaki ilişki

The relationship between spasticity, mobility and activity level in adults with cerebral palsy

Mine Pekesen Kurtça, Salih Angın

Gönderilme tarihi:03.01.2020

Kabul tarihi: 17.06.2020

Özet

Amaç: Bu çalışmada, yetişkin serebral paralizili (SP) bireylerde spastisite ile mobilite ve aktivite düzeyi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma on beş yaş ve üstü spastik serebral paralizisi tanısı alan otuz dört olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların klinik ve demografik bilgileri kaydedilmiş, spastisite dereceleri Modifiye Ashworth Skalası (MAS) ile değerlendirilmiştir. Mobilite düzeyleri için Rivermead Mobilite İndeksi (RMI), aktivite düzeyleri için Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü'nün (FIM) mobilite, kendine bakım ve lokomasyon alt parametreleri kullanılmıştır. Tüm olgular Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemine (KMFSS) göre gruplandırılmış, motor limitasyon düzeyini gösteren KMFSS'ye göre seviye 1, 2 ve 3'teki olgular grup 1; KMFSS'ye göre seviye 4 ve 5'teki olgular grup 2'ye dahil edilmiştir. Verilerin analizinde Pearson Korelasyon Analizi, Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U Testi kullanılmış, p anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Toplam Modifiye Ashworth skoru ile lokomasyon, mobilite, RMI ve KMFSS puanı arasında negatif yönde, anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Toplam Modifiye Ashworth skoru ile kendine bakım puanı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). Ekstremitte tutulumuna göre ayrılan üç grup arasında RMI puanı açısından fark anlamlı bulunmuş, bu farkın hemiparetik gruptan kaynaklandığı belirlenmiştir ($p<0,05$). KMFSS'ye göre oluşturulan iki grup arasında Modifiye Ashworth, RMI, lokomasyon, mobilite, kendine bakım ve toplam FIM puanı açısından farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: SP'li bireylerin mobilite ve aktivite düzeyleri spastisiteden olumsuz yönde etkilenmektedir. Yetişkin serebral paraliziyeye yönelik rehabilitasyon programı içerisinde mobilitenin devamlılığı ve fonksiyonel düzeyin yükseltilmesi için spastisitenin azaltılmasına yönelik yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Günlük yaşam aktiviteleri, mobilite limitasyonu, serebral paralizisi, spastisite.

Pekesen Kurtça M, Angın S. Serebral paralizili yetişkinlerde spastisite ile mobilite ve aktivite düzeyi arasındaki ilişki. Pam Tıp Derg 2020;13:635-644.

Abstract

Purpose: This study aimed to investigate the relationship between spasticity, mobility and activity level in adults with cerebral palsy (CP).

Materials and methods: Thirty-four spastic cerebral palsy patients who were fifteen years and over included in this study. The demographic and clinical features were recorded, and spasticity grades was assessed with the modified ashworth scale (MAS). Rivermead Mobility Index (RMI), mobility, self-care and locomotion parameters of Functional Independence Measure (FIM) were conducted to analyse level of mobility and activity. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) was applied for each subject. All subjects were split into splitted to two groups: Group 1 consisted with level 1, 2 and 3; group 2 consisted with level 4 and 5 according to KMFSS score. Pearson Correlation Analysis, Kruskal Wallis Analysis of Variance and Mann-Whitney U Test were performed for data analysis. A level was set 0.05.

Results: Total modified ashworth scale ratings was found to be significantly and reversely correlated with KMFSS level, RMI, locomotion, mobility scores ($p<0.05$). Correlation between modified ashworth scale ratings and self-care scores was found to be non-significant ($p>0.05$). Within group comparison, MAS, RMI, locomotion, mobility, self-care and total FIM score was found to be significantly different ($p<0.05$). RMI scores in hemiparetic group were found to be significantly different when the patients allocated among the three groups as hemiparetic, diparetic and quadriparetic according to the extremity involvement ($p<0.05$).

Conclusion: Since the mobility and activity level negatively affected by spasticity in adult patients with cerebral palsy, the spasticity management methods should not be underestimated for increasing functional level and mobility.

Mine Pekesen Kurtça, Dr. Fzt. Pamukkale Üniversitesi, Denizli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Denizli, Türkiye, e-posta: fztminepknsn@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2740-725X) (Sorumlu Yazar)

Salih Angın, Prof. Dr. Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Lefkoşa, KKTC, e-posta: salihangin@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1623-2845)

Key words: Activities of daily living, mobility limitation, cerebral palsy, spasticity.

Pekesen Kurtca M, Angin S. The relationship between spasticity, mobility and activity level in adults with cerebral palsy. Pam Med J 2020;13:635-644.

Giriş

Serebral paralizi (SP) gelişmekte olan fetus ya da bebek beyinde oluşan hasarlara bağlı ilerleyici olmayan, hareket kısıtlamasına neden olan bir grup kalıcı hareket ve postür gelişimi bozukluğu olarak tanımlanmaktadır [1]. SP ergenlik ve yetişkinlik döneminde de fonksiyonel ve motor kayıplarla devam etmektedir [2].

SP'li yetişkinler fiziksel bozukluğu olan dünyanın en büyük popülasyonlarından biri haline gelmiştir. SP'ye yaklaşım mevcut Uluslararası İşlevsellik, Yetiyitimi ve Sağlığın Sınıflandırılması modeline göre biyopsikososyal bir yaklaşımı vurgulamak için değişmiştir. Bu değişim "vücut yapısı ve işlevi" bozukluklarına ek olarak, "aktivite ve katılım" düzeyinin SP'li bireyler için yaşam boyu hastalık yönetim planı içinde önemli bir faktör olduğunu kabul etmektedir. Sağlıklı yaşlanmayla ilgili en büyük zorluklardan biri, SP'nin kas-iskelet sistemi üzerindeki ikincil etkilerini önlemek veya en aza indirmek ve fonksiyonel durumu iyileştirmektir. Fonksiyonelliğin önemli bir parçasını oluşturan mobilite kişinin bedenini bir yerden başka bir yere hareket ettirebilmesi ile ilgili bir yetenektir [3]. Motor kayıpların, günlük yaşam aktiviteleri ve kaba motor fonksiyonlar hakkında öngörü sağlayacak temel faktör olduğu vurgulanmaktadır [4, 5]. Kaba motor fonksiyonlarda düşüş yaygın olarak tekrarlayan ortopedik cerrahi müdahaleler gerektiren spastisite ile birlikte [4]. Spastisite, normal eklem hareket açıklığı, selektif motor kontrol, kas kuvvetinde zayıflık, diskordinasyon gibi motor limitasyonlara yol açan muskuloskeletal ve nöromusküler bir problemdir. Spastisitenin aktivite düzeyi üzerine etkilerinin belirlenmesi önemlidir [2].

SP'li çocuklarla ilgili yapılan çalışma sayısı fazla olmakla birlikte, literatürde yetişkin dönemde SP'yi ele alan kısıtlı sayıda araştırma bulunmaktadır [6-8]. Bu nedenle çalışmamızın amacı yetişkin SP'li bireylerde spastisite ile

mobilitate ve aktivite düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

Gereç ve yöntem

Bu kesitsel çalışma Zihinsel ve Bedensel Engellilere Yardım Derneği'ne kayıtlı olan ve Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Kursu'na devam eden bireylerden çalışmaya alınma/alınmama ölçütlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 34 olguyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'nun kararı ile etik açıdan uygun bulunmuş ve Helsinki Deklarasyonu İlkeleri'ne uygun olarak yürütülmüştür. Dahil edilme kriterleri 15 yaş ve üstü, uzman hekim tarafından spastik SP tanısı almış ve değerlendirmeyi yapan kişinin komutlarını anlayabilecek mental düzeyde olmasıdır. Çalışmaya alınmama kriterleri SP ile ilişkili görme anomalisi, selektif dorsal rizotomi, intratekal baklofen veya son 6 ay içinde botulinium toksin uygulaması yapılmış ve herhangi bir pelvis, omurga ya da alt ekstremitte cerrahilerinden birini geçirmiş olmasıdır. Tüm olguların ad-soyad, yaş, boy, kilo, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, fizyoterapi ve rehabilitasyon alıp almadıkları, alıyor ise süresi, ortez ve yardımcı cihaz kullanımına ait bilgileri, spastisiteye yönelik medikasyon kullanımı ve ekstremitte tutulumu belirlenerek değerlendirme formuna kaydedildi. Bilgilendirilmiş gönüllü oluru tüm katılımcılar tarafından imzalandı.

Spastisitenin değerlendirilmesi

Spastisitenin değerlendirilmesi için Modifiye Ashworth Skalası (MAS) kullanıldı. Literatürde sık kullanılan Ashworth Skalası herhangi bir araç gerektirmeksizin, hızla uygulanabilen oranlama skalalarındandır. Ashworth tarafından tanımlanan ve spastik ekstremitenin pasif hareketi sırasında gösterdiği dirence göre 0-4 arası puanlama yapılan bu skalaya Pedersen 1+ değerini ekleyerek modifiye etmiştir. 1987'de ise Bohannon ve ark. [9] Ashworth skalasını 0-5 arası puanlarla tekrar modifiye etmiştir. Spastisite olgular sırtüstü pozisyonda iken kalça

fleksör, internal rotatör, addüktör, hamstring ve plantar fleksör kas grupları için değerlendirildi. Tüm olguların bilateral alt ekstremiteleri değerlendirildi, spastisite değerleri hem ayrı ayrı hem de toplam olarak kaydedildi. Hesaplanan toplam MAS puanı ile MAS skoru elde edildi, Her iki alt ekstremitenin spastisite değerlerinin toplanması sonucu elde edilen toplam MAS skorunun ortalaması alındı. Bu ortalamanın değeri yer aldığı indeks aralığı (indeks 1 (0-1) artış yok, indeks 2 (1, 1-2) hafif artış, indeks 3 (2, 1-3) orta düzeyde artış, indeks 4 (3, 1 ve üzeri) şiddetli artış) dikkate alınarak kaydedildi. Ekstremiteler arası etkilenim farkını görmek için sol ve sağ alt ekstremitelere ait MAS indeks değerleri ayrı ayrı hesaplandı, yapılan karşılaştırmada MAS indeks değerleri farkı $\geq 0,5$ olanlar 'taraf farkı var' olarak kaydedildi [10].

Mobilite düzeyinin ölçülmesi

Mobilite düzeyinin ölçülmesi için RMI kullanıldı. RMI mobilite limitasyonunu ölçmeye odaklı ve temel mobilite etkinliklerini içeren tek boyutlu bir indekstir. Guttman Skalasına uyan on dört soru ve bir gözlemeden oluşan, yatak içinde dönmeden koşmaya kadar bir dizi hiyerarşik aktiviteyi içermektedir. RMI temel olarak kafa travması ya da inme sonrası fizyoterapi girişimlerinin sonuçlarını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir ve hastane, poliklinik ya da ev ortamında, uzmanlık gerektirmeden kullanılabilir. Her "evet" yanıtı için 1 puan verilmektedir. Minimum 0, maksimum 15 puan alınabilmektedir. On beş puan mobilitede sorun olmadığını, on dört puan ve aşağısı mobilitede sorun olduğunu göstermektedir. RMI basitten karmaşığa hiyerarşik bir yapı oluşturduğundan alınan puan düşükçe sorunun ağırlığının arttığı anlaşılmaktadır [11, 12]. RMI'nın Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akın ve ark. [13] tarafından yapılmıştır.

Fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin ölçülmesi

Bireyin günlük yaşam aktivitelerindeki fonksiyonel bağımsızlık düzeyinin ölçülmesi için FIM kullanıldı. Küçükdeveci ve ark. [14] tarafından Türkçeye uyarlanıp geçerlilik ve güvenilirliği test edilen FIM bilişsel fonksiyonlar ve motor fonksiyonlar olmak üzere özürüllüğün iki farklı yönünü değerlendirmektedir. FIM'in

kendine bakım, sfinkter kontrolü, mobilite, lokomasyon, iletişim ve sosyal algılama olmak üzere toplam 6 fonksiyonel bölümü bulunmaktadır. Bu fonksiyonel bölümler içerisinde on sekiz aktivite yer almaktadır. Her bir aktivite için 7 puanlı bir ölçek kullanılmakta puanlama tam bağımsız ile tam bağımlı arasında değişmektedir. FIM rehabilitasyon hastalarında özürün ciddiyetini ortaya koymakta ve kişiyi fonksiyonel bağımsızlık açısından değerlendirmektedir [12, 15]. Katılımcıların aktivite sonrası performansına göre puanlama yapılmıştır. Çalışmada FIM'in alt basamaklarından lokomasyon, mobilite ve kendine bakım parametreleri kullanılmıştır.

Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi

Kaba motor fonksiyonların değerlendirilmesi için KMFSS kullanıldı. Beş seviyeli sınıflandırma sistemi olan KMFSS SP'li bireylerde kişinin yaşına uygun olan fonksiyonel seviyeyi belirlemede kullanılmaktadır [16]. Yetişkin SP'li bireylerde de kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [17, 18]. Seviye 1 ile seviye 5 arasında puanlama yapılır. Seviye 1 kişinin yardımcı mobilite cihazına ihtiyaç duymaksızın ev içi ve ev dışı ambulasyonunu sağlayabildiğini, seviye 5 ise mobilite açısından tamamen bağımlı olduğunu ifade etmektedir. KMFSS'nin odak noktası bireyin var olan kaba motor fonksiyonlarındaki becerileri ve kısıtlılıkları en iyi temsil eden seviyeyi belirlemektir. Ana vurgu en iyi neler yapabildiklerinden (kabiliyet) çok evde, okulda ve toplum içindeki olağan performansları (örn. ne yaptıkları) üzerinedir. Bu nedenle hareketin kalitesi ya da iyileşme prognozu hakkındaki kanıtları içermeksizin kaba motor fonksiyonlardaki mevcut performansı sınıflaması önemlidir [16].

İstatistiksel analiz

Çalışmamızın istatistikleri Windows tabanlı SPSS 15.0 SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, ILL., USA) paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Spastisite ve motor limitasyon düzeyi ile mobilite ve aktivite düzeyi arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile belirlenmiştir.

Motor limitasyon düzeyine göre SP'li kişiler iki gruba ayrıldığında bu iki grup arasında mobilite ve aktivite düzeyi açısından fark olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney-U testi uygulanmıştır. Ekstremitte tutulumuna göre olgular üç gruba ayrıldığında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Gerekli olduğu durumda Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis Varyans Analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya yaş ortalaması 24,84±6,07 yıl olan 34 olgu dahil edilmiştir. Olguların 11'i (%32,4) kadın, 23'ü (%67,6) erkektir. Hemiparetik SP'li bireylerin %71,4'ü (n=5), diparetik bireylerin %90'ı (n=18), kuadriparetik bireylerin %85,7'si (n=6) fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetlerinden yararlanmaktadır. Diparetik SP'li bireylerin %40'ı, kuadriparetik bireylerin %71,4'ü yardımcı cihaz kullanmaktadır. Hemiparetik SP'li bireylerden yardımcı cihaz kullanan yoktur. Tüm olguların %38,2'si (n=13) yardımcı cihaz kullanmaktadır (Tablo 1).

KMFSS gruplarına göre olgular karşılaştırıldığında iki grup arasında Modifiye Ashworth, RMI, lokomasyon, mobilite, kendine bakım ve toplam FIM puanı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 2).

Ekstremitte tutulumlarına göre olgular karşılaştırıldığında RMI puanı açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu farkın hemiparetik gruptan kaynaklandığı belirlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 3).

Toplam MAS ile diğer ölçüm parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde toplam MAS ile RMI puanı arasında negatif yönde, güçlü

ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur. RMI puanı arttıkça MAS anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,0001$). MAS ile mobilite arasında negatif yönde, güçlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MAS arttıkça mobilite düzeyi anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,0001$). MAS ile lokomasyon ve üç alt parametrenin toplam puanı arasında negatif yönde, orta derecede, anlamlı bir ilişki bulunmuştur. MAS arttıkça lokomasyon puanı ve toplam FIM puanı anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0,0001$, $p<0,0001$). MAS ile KMFSS düzeyi arasında pozitif yönde, orta derecede, anlamlı bir ilişki bulunmuştur. KMFSS düzeyi arttıkça MAS anlamlı şekilde artmıştır ($p<0,0001$) (Tablo 4).

KMFSS ile diğer ölçümler arasındaki ilişki incelendiğinde KMFSS ile FIM'in kendine bakım alt parametresi arasında negatif yönde, güçlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). KMFSS seviyesi arttıkça fonksiyonel bağımsızlık düzeyi anlamlı şekilde azalmıştır. KMFSS ile FIM'in lokomasyon alt parametresi arasında negatif yönde, güçlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,0001$). KMFSS seviyesi arttıkça lokomasyon düzeyi anlamlı şekilde azalmıştır. KMFSS ile FIM'in mobilite alt parametresi arasında negatif yönde, güçlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,0001$). KMFSS seviyesi arttıkça mobilite düzeyi anlamlı şekilde azalmıştır. KMFSS ile üç alt parametrenin toplamı arasında negatif yönde, güçlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,0001$). KMFSS ile RMI puanı arasında negatif yönde, güçlü, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,0001$). KMFSS seviyesi arttıkça mobilite düzeyi anlamlı şekilde azalmıştır (Tablo 4).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri, fizyoterapi alım süreleri, ekstremitte tutulumları, Kaba Motor Sınıflama sistemine göre dağılımları ve yardımcı cihaz kullanımları

Değişkenler		Min.-Maks.	X±ss
Fiziksel Özellikler	Yaş (yıl)	15-39	24,84±6,076
	Boy (cm)	145-175	163,17±9,28
	Kilo (kg)	42-93	64,44±13,92
	VKI (kg/m²)	18,67-33,33	24,05±4,06
Fizyoterapi Alım Süresi (ay)		Min.-Maks.	Medyan
	KMFSS 1 n=7	15-48	19,5
	KMFSS 2 n=7	2-288	5,5
	KMFSS 3 n=5	3-300	240
	KMFSS 4 n=7	3-180	24
	KMFSS 5 n=8	3-180	24
Eğitim Durumu		n	%
	Okur-yazar olmayan	15	44,1
	İlkokul	8	23,5
	Ortaokul	6	17,6
	Lise	3	8,8
	Üniversite	2	5,9
Çalışma Durumu	Öğrenci	2	5,9
	Kamu sektörü	1	2,9
	Özel sektör	4	11,8
Ekstremitte Tutulumu	Hemiparezi	7	20,6
	Diparezi	20	58,8
	Kuadriparezi	7	20,6
KMFSS'ye Göre Dağılımı	Seviye 1	7	20,6
	Seviye 2	7	20,6
	Seviye 3	5	14,7
	Seviye 4	7	20,6
	Seviye 5	8	23,5
Yardımcı Cihaz Kullanımı	Kanedyen	2	15,4
	Koltuk değneği	1	7,7
	Yürüteç	2	15,4

Min: En küçük değer, Maks: En büyük değer, n: Toplam katılımcı sayısı, X: Aritmetik ortalama, ss: Standart sapma, KMFSS: Kaba Motor Sınıflama Sistemi, %: Yüzde.

Tablo 2. KMFSS gruplarına göre olguların karşılaştırılması

Değişkenler		KMFSS Grup 1 n=19 X±ss	KMFSS Grup 2 n=15 X±ss	P	M-WU puanı
FIM	Mobilite (0-21)	19,94±2,06	10,60±7,13	<0,0001*	40,50
	Lokomasyon (0-14)	13,21±1,13	7±4	<0,0001*	20,50
	Kendine Bakım (0-42)	36±9,13	24,73±14,08	0,013*	72,50
	Toplam Puan (0-77)	69,15±10,81	42,33±23,89	<0,0001*	41
Rivermead Mobilite İndeksi (0-15)		12,47±3,4	3,4±1,35	<0,0001*	5,5
Modifiye Ashworth Toplam Puan		12,56±7,16	20±8,85	0,004*	58,50

*p<0,05, n: Toplam katılımcı sayısı, X: Aritmetik ortalama, ss: Standart sapma, KMFSS: Kaba Motor Sınıflama Sistemi, FIM: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü.

Tablo 3. Ekstremitte tutulumlarına göre olguların karşılaştırılması

Değişkenler		Hemiparezi n=7 X±ss	Diparezi n=20 X±ss	Kuadriparezi n=7 X±ss	Kruskal Wallis p
FIM	Mobilite (0-21)	20,42±1,51	15,2±6,62	13±8,79	0,076
	Lokomasyon (0-14)	13,71±0,75	9,7±4,31	9,42±4,46	0,017*
	Kendine Bakım (0-42)	35,42±9,34	32,25±11,09	23,14±17,7	0,484
	Toplam Puan (0-77)	69,57±11,28	57,15±20,87	45,57±29,07	0,152
Rivermead Mobilite İndeksi (0-15)		14,85±0,37	7,35±4,9	5,28±3,77	0,001*

*p<0,05, n: Toplam katılımcı sayısı, X: Aritmetik ortalama, ss: Standart sapma, FIM: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü

Tablo 4. MAS ve KMFSS'nin diğer ölçümler ile arasındaki ilişkinin gösterimi

Değişkenler		MAS n=34		KMFSS n=34	
		r	p	r	p
FIM	Mobilite (0-21)	-0,54	<0,001	-0,75	<0,0001*
	Lokomasyon (0-14)	-0,49	<0,003	-0,79	<0,0001*
	Kendine Bakım (0-42)	-0,39	0,022	-0,53	0,001*
	Toplam Puan (0-77)	-0,48	0,004	-0,68	<0,0001*
Rivermead Mobilite İndeksi (0-15)		-0,57	<0,0001	-0,94	<0,0001*
KMFSS		-0,57	<0,0001	-	-

*p<0,005, n: Toplam katılımcı sayısı, MAS: Modifiye Ashworth Skoru, KMFSS: Kaba Motor Sınıflama Sistemi, FIM: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü

Tartışma

Çalışmamız motor limitasyon düzeyinin kendine bakım, lokomasyon ve mobilite parametrelerini etkilediğini, limitasyon düzeyindeki artışın bireyin mobilite, lokomasyon ve kendine bakım aktivitelerinde kısıtlılığı arttırdığını göstermiştir. Yetişkin SP'li bireylerde özür şiddetini gösteren motor limitasyon düzeyi arttıkça kişinin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyi azalmaktadır.

Genç yetişkin SP'li bireylerle yapılan bir çalışmada dizabilite ve bozukluklarda önemli düzeyde artış saptanmış, bu durum olguların okuldan ayrıldıktan sonra sağlık kuruluşları ile olan temaslarının azalmasına bağlanmıştır [19]. SP'li yetişkinlerin çoğu mezuniyet sonrası egzersizlere devam etmemekte, yaşam boyu süren fizyoterapi uygulamalarından yorulmaktadır. Sağlık kuruluşlarına tekrar başvurdıklarında ise azalmış normal eklem hareketinden, kas ve eklem ağrılarında şikayetçi olmaktadır. Çalışmamızda özür düzeyine göre fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetinden yararlanma süreleri incelendiğinde en uzun süre rehabilitasyon programına devam eden grubun KMFSS 3 olduğu görülmekte, tüm gruplar için minimum ve maksimum tedavi süreleri arasındaki farkın büyüklüğü dikkat çekmektedir. Rehabilitasyon programı sürelerinde görülen bu dalgalanma katılım oranlarına bakıldığında değişmektedir. Hemiparetik SP'li bireylerin %71,4'ü, diparetik bireylerin %90'ı, kuadriparetik bireylerin %85,7'si fizyoterapi ve rehabilitasyon hizmetlerinden yararlanmaktadır. Fizyoterapi sürelerindeki dalgalanma yıllar içerisinde değişim gösteren merkez sayısı ve kanunlardaki değişikliklere, tedaviye devam oranlarının yüksek oluşu ise SP'li bireylerin yaş sınırı olmaksızın özel eğitim ve rehabilitasyon merkezlerinden yararlanabilme hakkına ve yaşamlarının büyük kısmını ev içerisinde geçiren SP'li bireylerin okul ortamını farklı bir sosyal çevre olarak algılamasına bağlanmıştır.

SP'li bireyler için genel eğilim yetişkinliğe ulaştıkça daha az mobil olma yönündedir [4, 5, 18, 20]. Bu durum ileriye yönelik fonksiyonel kayıplara yol açarken yetişkinlik döneminde bağımsız yaşama engel olmaktadır [21]. Day ve ark. [22] yapmış oldukları retrospektif kohort çalışmada 10-25 yaş arası SP'li bireylerin mobilite düzeyini incelemiş, özellikle tekerlekli sandalye kullanıcılarının mobilite kaybı

açısından daha fazla risk altında olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda kuadriparetiklerin %42,8'i, diparetiklerin ise %60'ı tekerlekli sandalye kullanmaktadır. Yardımcı cihaz kullanan grup (n=13) içerisinde tekerlekli sandalye kullananların (n=8) tüm gruba oranının %61,5 yaş ortalamasının 25,4±5,98 olduğu görülmektedir. Bu bağlamda özellikle tekerlekli sandalye kullanıcıları için ilerleyen dönemlerde immobilitenin getireceği kayıplara karşı önlemler alınmalıdır.

Geç adolesan ve yetişkinlik döneminde SP ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili sekonder problemler ortaya çıkmaktadır. İkincil problemlerin gelişiminde kişinin cinsiyeti, SP'nin tipi ve KMFSS seviyesi önemlidir [21].

Sandström ve ark.'nın [23] yaptığı kohort çalışmada ergenlikten yetişkinlik çağına kadar incelenen SP popülasyonunun üçte birinde kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemine göre fonksiyonlarda gerileme gözlenmiştir. Olguların ağrı, genel sağlık durumu, normal eklem hareket açıklığı ve günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmiştir. Tüm fonksiyonel seviyelerde normal eklem hareket kısıtlılığı ve ağrı yaygındır. Olguların büyük bir kısmının kişisel günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız, alet kullanımını gerektiren günlük yaşam aktivitelerinde ise bağımlı olduğu gözlenmiş, bu durum olguların bilişsel düzeylerine bağlanmıştır. KMFSS'nin yetişkin SP'li bireyleri sınıflandırmada geçerli olduğu, motor fonksiyon ölçümleri ve günlük yaşam aktiviteleri ile arasında anlamlı ilişki bulunduğu sonucuna varılmıştır. Fonksiyonel seviyedeki değişiklikler ve sekonder gelişen kas-iskelet sistemi problemleri yetişkin SP'li bireylerde yaygın görülmekle birlikte genel sağlık durumunu yakından ilgilendirmektedir. Yetişkin SP'li bireylerle yapılan çalışmalarda özür düzeyi attıkça günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeyinin düştüğü gözlemlenmiştir [24]. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların özür şiddeti yani KMFSS seviyesi ile FIM'in kendine bakım, mobilite, lokomasyon parametreleri ve RMI puanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. KMFSS seviyesi arttıkça bağımsızlık düzeyi ve mobilite becerisi anlamlı şekilde azalmaktadır. Yetişkin SP'li bireylerin çoğu günlük yaşam aktivitelerinde limitasyon yaşamaktadır. Yapılan araştırmalarda %20-30 katılımcının kendine bakım, mobilite ve beslenme gibi günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşadığı belirlenmiştir.

SP'nin şiddeti ve tipi birçok çalışmada fiziksel aktivite ile ilişkilendirilmiştir [7]. Azaula ve ark. [25] yetişkin SP'li bireylerle yapmış oldukları çalışmada diparetik bireylerin toplam FIM puanlarının kuadriparetiklerden yüksek olduğunu, diparetik bireylerin kendine bakım, sfinkter kontrolü, transfer/ lokomasyon, sosyal iletişim alanlarında kuadriparetiklerden daha yüksek puanlar aldığını belirtmiştir. Yaptığımız çalışmada olguları ekstremitte tutulumuna göre karşılaştırdığımızda RMI puanı açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmuş, bu farkın hemiparetik gruptan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Hemiparetik gruptaki olgular KMFSS'ye göre 1. ve 2. seviyede yer almaktadır. Bu seviyedeki bireylerin özür şiddeti diğer seviyelere göre daha hafiftir. Yapılan araştırmalarla uyumlu olarak özür şiddeti ve tipinin mobilite seviyesi üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Spastisite ve azalmış aktif kas kuvveti SP'li bireyin baskın iki semptomudur. Andersson ve ark. [21] çalışmalarında 20-58 yaş arası yetişkin SP'li bireylerin %77'sinin temel probleminin spastisite olduğunu belirtmiştir. Maruishi ve ark. [26] on beş yaş ve üzeri SP'li olguların kas kuvveti, kas tonusu ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmiş, günlük yaşam aktivitelerinde motor defisitinin topografik dağılımının, deformite varlığının, kas kuvvetinin ve kas tonusunun etkili olduğunu vurgulamışlardır. Yetişkin SP'li bireylerde kas kuvvetinde orta düzeyde azalma, kas tonusunda ise önemli derecede artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak toplam modifiye ashworth skoru ile mobilite, lokomasyon ve RMI puanı arasında negatif yönde, anlamlı bir ilişki saptanmış, modifiye ashworth skoru arttıkça mobilite ve lokomasyonun anlamlı şekilde azaldığı sonucuna varılmıştır. Değerlendirme sonuçlarından da görüleceği gibi spastisite değerlerindeki artış lokomasyon ve mobilite düzeyine etki etmektedir.

Ostensjo ve ark. [10] SP'li bireylerde spastisitenin dağılımı, normal eklem hareketindeki kısıtlılık, selektif motor kontrol ile kaba motor fonksiyonlar ve günlük yaşam aktiviteleri arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yaptıkları çalışmada normal eklem hareket açıklığının ve spastisitenin değerlendirilmesinin önemini belirtmiştir. Bulgulara dayanarak motor kayıpların birçok faktör arasında günlük yaşam

aktiviteleri ve kaba motor fonksiyonlar hakkında öngörü sağlayacak tek faktör olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda kendine bakım ve toplam modifiye ashworth skoru arasında olumsuz yönde, orta derecede, anlamlı olmayan bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu kendine bakım aktivitelerinin daha çok üst ekstremitte fonksiyonelliği ile ilişkili oluşuna bağlanmıştır.

SP'li yetişkinlerle ilgili bir derlemede yer alan 20-74 yaş arası SP'li kadın olgularla yapılmış bir çalışmada, olguların %50'sinin kendine bakım aktivitelerinde bağımsız olduğu saptanmış, yine aynı derlemede 17-51 yaş arası yetmiş bir SP'li bireyle yapılmış başka bir çalışmada ise katılımcıların %72'sinin bağımsız hareket edebildiği belirtilmiştir. 21-31 yaş arası yüz otuz dört SP'li bireyle yapılmış bir diğer çalışmada da olguların %75'inin günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olduğu, %90'ının evi içerisinde, %70'inin toplum içerisinde bağımsız hareket edebildiği bildirilmiştir. Her üç çalışmada da olgular günlük aktiviteler, mobilite ve iletişim becerilerinde yüksek düzeyde bağımsız olmalarına rağmen eğitime, çalışma hayatına, sportif aktiviteler ve toplumsal hayata katılımında yetersiz kalmıştır [27]. Bizim çalışmamızda olguların %41,2'si toplum içerisinde bağımsız hareket edebildiği halde eğitim ve çalışma hayatına katılan kişi sayısı %20,6'da kalmaktadır. Türk toplum yapısında ailelerin özürli bireye karşı duydukları acıma hissi ailenin bireye ait olan yaşam sorumluluğunu üstlenmesine yol açmakta ve bu tutum bireyi bağımlı hale getirmektedir. Diğer ülkelerde yaşayan yetişkin SP'li bireylerin büyük bir kısmı şiddetli etkilenimi olmadığı sürece aileden bağımsız yaşamakta ya da aile ile birlikte yaşasa dahi aile bütçesine katkıda bulunacak bir iş yapmaktadır [6]. Bu sebeple sonuçların toplumsal yaşayış farklılıklarından etkilendiği düşünülmüştür.

Yapılan birçok araştırma fiziksel engeli bulunan çocukların günlük yaşamlarında kapasiteleri ile performansları arasında fark olduğunu, kapasite hakkında bilgi sahibi olmanın performansa yönelik tahminlerde yetersiz kalacağını vurgulamıştır. Sosyal beklentiler de mobiliteye yönelik performansta belirleyici olmaktadır. Yaşa uygun sosyal beklentiler farklılaştıkça ev ve okul ortamında tercih edilen mobilite paternlerinde de farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Tieman ve ark. [4] yapmış oldukları çalışmada SP'li olguların %81-

95'inin desteksiz yürüyebilme kapasitesine sahip olduklarını ancak bunlardan %5'inin ev içerisinde %10'unun okulda, %19'unun ise toplumsal alanlarda destekli yürüme paternini kullandığını tespit etmiştir. Çalışmamızda yer alan değerlendirmelerden, RMI ve FIM'in fonksiyonel alt basamaklarından olan mobilite ve lokomasyon parametreleri her ne kadar benzer aktiviteleri değerlendirse de RMI ek olarak toplumsal alanda mobiliteye yönelik maddeler içermektedir. Bu nedenle olgular ekstremitte tutulumuna göre karşılaştırıldığında RMI açısından hemiparetik grup lehine anlamlı fark elde edilmiştir. Hemiparetik grubun tüm katılımcıları bağımsız yürüyebildiği halde, genel olarak ev içi hareket paternlerini sorgulayan FIM'in mobilite ve lokomasyon parametrelerinden diğer gruplarla benzer puanlar almış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. FIM'in mobilite ve lokomasyon parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmayışı hemiparetik bireylerin ev içi, ev dışı, toplum içi ve yaşlıları arasında kullandığı mobilite paternlerini değiştirebildiğini düşündürmüştür.

Genç yetişkin SP'li bireyler hakkında yeterli çalışmanın olmaması konuyu ilgiye muhtaç ve önemli kılmaktadır. Gelişimsel ve fonksiyonel kazanımlardaki kayıpların yetişkin SP'li bireyleri toplumsal yaşamdan uzaklaştırmasını engellemek asıl hedef olmalıdır. Sağlık servislerinin yaşam boyu süren fonksiyon kayıplarına dair yeni yaklaşımlar geliştirmeleri gerekmektedir [16].

Çalışmamızın sonucunda yetişkin SP'ye yönelik yapılacak ilk değerlendirme mobilite üzerine olmalıdır. Mobilite düzeyini etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılması, mobilitenin ortalama yaşam süresini belirleyen temel faktör olması açısından önemlidir. Motor etkilenimlerin başında gelen spastisite, mobilite ve lokomasyonu etkilemektedir. Spastisite şiddeti arttıkça kişinin mobilite ve lokomasyon düzeyi azalmaktadır. Yetişkin SP'ye yönelik rehabilitasyon programı içerisinde mobilitenin devamlılığı ve fonksiyonel düzeyin yükseltilmesi için spastisitenin azaltılmasına yönelik yaklaşımların geliştirilmesi gerekmektedir. SP'li bireylerin kapasiteleri ve performansları arasında fark bulunmaktadır. Bu durum SP'li bireyin yer ve zamana göre kullandığı

mobilitate paternlerinde değişiklik yapabildiğini göstermektedir. Fizyoterapist SP'li bireyi değerlendirirken performans ve kapasite arasındaki farkı göz önünde bulundurmalıdır. İleriki çalışmalarda motor fonksiyonlarda limitasyona sebep olan SP ile direkt ve indirekt olarak bağlantılı diğer faktörlerin de mobilite ve aktivite düzeyi üzerine etkisi incelenmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Kerem Günel M. Rehabilitation of children with cerebral palsy from a physiotherapist's perspective. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009;43:173-180. <https://doi.org/10.3944/AOTT.2009.173>
2. Tarsuslu T, Livanelioğlu A. Serebral paralizili bireylerde motor limitasyonun mobilite ve bağımsızlık düzeyi üzerine etkisi. *Fizyoter Rehabil* 2008;19:117-122.
3. Veerbeek BE, Lamberts RP, Fieggan AG, Verkoeijen PPJL, Langerak NG. Daily activities, participation, satisfaction, and functional mobility of adults with cerebral palsy more than 25 years after selective dorsal rhizotomy: a long-term follow-up during adulthood. *Disabil Rehabil* 2019;9:1-9. <https://doi.org/10.1080/09638288.20191695001>
4. Tieman BL, Palisano RJ, Gracely EJ, et al. Gross motor capability and performance of mobility in children with cerebral palsy: a comparison across home, school, and outdoors/ community settings. *Phys Ther* 2004;84:419-429. <https://doi.org/10.1093/ptj/84.5.419>
5. Strauss D, Shavelle R. Life expectancy for adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:369-375.
6. Tarsuslu T. Genç yetişkin ve yetişkin serebral paralizili bireylerde sağlıklı ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi Yayınlanmış Doktora Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, 2007.
7. Rapp CE, Torres MM. The adult with cerebral palsy. *Arch Fam Med* 2000;9:466-472. <https://doi.org/10.1001/archfami.9.5.466>
8. Rosenbaum P. Cerebral palsy: what parents and doctors want to know. *BMJ* 2003;326:970-974. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7396.970>
9. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67:206-207. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>
10. Ostensjo S, Carlberg EB, Vollestad NK. Motor impairments in young children with cerebral palsy: relationship to gross motor function and everyday activities. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:580-589. <https://doi.org/10.1017/s0012162204000994>

11. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead mobility index: a further development of the rivermead motor assessment. *Int Disabil Stud* 1991;13:50-54. <https://doi.org/10.3109/03790799109166684>
12. Kidd D, Stewart G, Baldry J, et al. The functional independence measure: a comparative validity and reliability study. *Disabil Rehabil* 1995;17:10-14. <https://doi.org/10.3109/09638289509166622>
13. Akın B, Emiroğlu ON. Rivermead mobilite indeksi (RMI) Türkçe formunun yaşlılarda geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk J of Geriatr* 2007;10:124-130.
14. Küçükdeveci AA, Yavuzer G, Elhan AH, Sonel B, Tennant A. Adaptation of the functional independence measure for use in Turkey. *Clin Rehabil* 2001;15:311-319. <https://doi.org/10.1191/026921501676877265>
15. Hall KM, Hamilton BB, Gordon WA, Zasler ND. Characteristics and comparisons of functional assessment indices: disability rating scale, functional independence measure, and functional assessment measure. *J Head Trauma Rehabil* 1993;8:60-74. <https://doi.org/10.1097/00001199-199308020-00008>
16. Kaba motor fonksiyon sınıflandırma sistemi. Çocuk Fizyoterapist Derneği, Erişim adresi: <https://www.cfd.org.tr/kaba-motor-fonksiyon-siniflandirma-sistemi,2,10401#.Xh6zguZ7lzk>. Erişim tarihi 15.01.2020
17. Shortland A. Muscle deficits in cerebral palsy and early loss of mobility: can we learn something from our elders? *Dev Med Child Neurol* 2009;4:59-63. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03434.x>
18. Hilberink SR, Roebroek ME, Nieuwstraten W, Jalink L, Verheijden JM, Stam HJ. Health issues in young adults with cerebral palsy: towards a life-span perspective. *J Rehabil Med* 2007;39:605-611. <https://doi.org/10.2340/16501977-0103>
19. Strauss D, Ojdana K, Shavelle R, Rosenbloom L. Decline in function and life expectancy of older persons with cerebral palsy. *Neuro Rehabilitation* 2004;19:69-78.
20. Gür G. Yürüyebilen ve yürüyemeyen serebral palsili çocuklarda ayak deformitelerinin incelenmesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, 2010.
21. Andersson C, Mattsson E. Adults with cerebral palsy: a survey describing problems, needs, and resources, with special emphasis on locomotion. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:76-82. <https://doi.org/10.1017/s0012162201>
22. Day SM, Wu YW, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Change in ambulatory ability of adolescents and young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:647-653. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00647.x>
23. Sandström K, Alinder J, Öberg B. Descriptions of functioning and health and relations to a gross motor classification in adults with cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2004;26:1023-1031. <https://doi.org/10.1080/09638280410001703503>
24. Bottos M, Feliciangeli A, Sciuto L, Gericke C, Vianello A. Functional status of adults with cerebral palsy and implications for treatment of children. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:516-528. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000950>
25. Azaula M, Msall ME, Buck G, Tremont MR, Wilczenski F, Rogers BT. Measuring functional status and family support in older school aged children with cerebral palsy: comparison of three instruments. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:307-311. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(00\)90076-5](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(00)90076-5)
26. Maruishi M, Mano Y, Sasaki T, Shinmyo N, Sato H, Ogawa T. Cerebral palsy in adults: independent effects of muscle strength and muscle tone. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:637-641. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.22336>
27. Benner JL, Noten S, Limsakul C, et al. Outcomes in adults with cerebral palsy: systematic review using the international classification of functioning, disability and health. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:1153-1161. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14247>

World Confederation of Physical Therapy Congress 2019, 10-13 Mayıs 2019 Cenevre'de poster bildiri olarak sunulmuştur.

Etik kurul onay: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'nun 154-İOÇ protokol numaralı 2010/11-24 kararı ile çalışmanın uygulanmasında etik açıdan sakınca bulunmamıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

M.P.K. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. M.P.K. teoriyi geliştirmiş ve materyal metot bölümünü düzenlemiştir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini M.P.K. ve S.A. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü M.P.K. tarafından yazılmıştır, S.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Obezite cerrahisi sonrası metabolik ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi

Evaluation of metabolic and inflammatory markers in patients undergoing obesity surgery

Muhammed Raşid Aykota

Gönderilme tarihi:07.04.2020

Kabul tarihi:19.06.2020

Özet

Amaç: Obezite kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ile kronik hastalıklar ve inflamasyonun gerilediği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası erken dönem metabolik ve inflamatuvar değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Morbid obezite nedeniyle opere edilen hastaların demografik özellikleri ile birlikte operasyon öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi, bel çevresi, kan lökosit sayısı, CRP, AST, ALT, GGT düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 82 morbid obez hastanın 21 (%25,6) erkek, 61 (%74,4) kadındı. Ortalama yaşı 33,7±9,6 (18-64), ortalama BMI 42,9±6,1 kg/m² (32,3-59,4), bel çevresi 126,6±17,7 cm (103-153) idi. Pre-op ve post-op ortalama değerler arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte lökosit, ALT, AST ve GGT ortalama değerlerinin postoperatif erken dönemde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Obezitenin sebep olduğu kronik inflamasyon durumu diyabet, insülin direnci ve kanser ile ilişkilidir. Cerrahi olarak indüklenen kilo kaybı ve anatomik değişiklikler kronik inflamasyonda iyileşme için önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, inflamasyon, sleeve gastrektomi.

Aykota MR. Obezite cerrahisi sonrası metabolik ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:645-649.

Abstract

Purpose: Obesity is known to improve chronic inflammatory status. It is known that chronic diseases and inflammation regress with weight loss after bariatric surgery. The aim of this study is to evaluate early metabolic and inflammatory changes after laparoscopic sleeve gastrectomy.

Materials and methods: The demographic features of the patients who were operated for morbid obesity were evaluated before and after the operation, body mass index, waist circumference, blood leukocyte count, CRP, AST, ALT, GGT levels.

Results: Eighty-two patients were included in this study. 21 (25.6%) patients were male and 61 (74.4%) were female. Mean age was 33.7±9.6 (18-64), mean BMI was 42.9±6.1 kg/m² (32.3-59.4), waist circumference was 126.6±17.7 cm (103-153). Although no significant difference was found between pre-op and post-op mean values, leukocyte, ALT, AST and GGT mean values were found to be lower in the early postoperative period.

Conclusion: Chronic inflammation caused by obesity is associated with diabetes, insulin resistance and cancer. Bariatric surgery induced weight loss and anatomical changes can play an important role in healing chronic inflammation.

Key words: Obesity, inflammation, sleeve gastrectomy.

Aykota MR. Evaluation of metabolic and inflammatory markers in patients undergoing obesity surgery. Pam Med J 2020;13:645-649.

Giriş

Obezite, çok sayıda kronik hastalık ve malignitenin de içinde bulunduğu birçok komplikasyon ve bunlarla ilişkili komorbid hastalıklar nedeniyle ölümlere neden olmaktadır [1]. Kilo kontrolü için uygulanan beslenme değişiklikleri, fiziksel egzersiz ve obezite ilaçları obezite tedavisinde sınırlı derecede fayda sağlamakta ve kısa süre sonra tekrar geri kilo alımı ile sonuçlanmaktadır [2]. Bu nedenle günümüzde mide hacminin küçültülerek kalori alımının azaltılmasını sağlayan restriktif prosedürler ya da ince barsakların bypas edilmesi ile malabsorbsiyon sağlayan prosedürler ile bariatrik cerrahi sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır [3].

Obeziteye eşlik eden inflamasyon durumu ve metabolik sendrom genellikle düşük dereceli kronik inflamasyon; metabolik olarak tetiklenen anlamına gelen metaflamasyon veya parainflamasyon olarak adlandırılır [4]. Bu kronik inflamasyon durumu oksidatif stres ve adipozitlerde endoplazmik retikulum stresine neden olur, bu da makrofaj infiltrasyonu, anormal sitokin salınımı ve akut faz reaktanlarının artışı ile sonuçlanır [5].

Adipoz dokunun salgı aktivitesi doku bağışıklık sinyal yollarını aktive eder; özellikle karaciğer, beyin, pankreas ve yağ dokusundaki doku hemostazını sekteye uğratar ve metabolik sendrom patogenezinin sorumludur [6, 7].

İnflamatuvar sitokinler ve adipokinlerin çoğunun gen ekspresyonu obezite tarafından düzenlenir. Obezite; Faktör kappası (NF- κ B), proinflamatuvar sitokin (tümör nekrozis faktörü- (TNF- α), interlekin-1 (IL-1), interlekin-6 (IL-6)) aktivasyonuna, ribonükleik asit (RNA) ekspresyonuna ve yüzeyde daha yüksek kemokin ekspresyonuna neden olur [5, 8, 9].

Yağ dokusu, karaciğer ve hematopoetik sistem arasındaki ilişki metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu çalışmanın amacı morbid obezite nedeniyle Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG) ameliyatı yapılan hastaların demografik özellikleri ile birlikte inflamatuvar klinik belirteçleri, inflamatuvar süreci ve kilo kaybı ile ilişkili değişiklikler,

karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada; Haziran 2018-Mayıs 2019 tarihlerinde Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde LSG ameliyatı gerçekleştirilen 82 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. BMI ≥ 35 kg/m² olup en az bir metabolik hastalığı olanlar ya da tek başına BMI ≥ 40 kg/m² olan 18-64 yaş arası bariatrik cerrahi gerçekleştirilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, ürogenital enfeksiyon ya da kemik / eklem enfeksiyonu gibi inflamasyon belirteçlerini etkileyecek akut inflamasyonu olanlar çalışma dışı tutulmuştur.

LSG yapılan hastaların demografik özellikleri ile birlikte operasyon öncesi ve sonrası BMI, bel çevresi, kan lökosit sayısı, CRP, AST, ALT, GGT, düzeyleri preop ve en erken postop bir ay sonra değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde Pearson Ki kare test kullanılmıştır. İstatistiksel açıdan p değeri $<0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

Bulgular

Haziran 2018-Mayıs 2019 tarihlerinde opere edilen 83 hastanın 21 (%25,6) erkek, 61 (%74,4) kadındı. Ortalama yaşı $33,7 \pm 9,6$ (18-64), ortalama BMI $42,9 \pm 6,1$ kg/m² (32,3-59,4), bel çevresi $126,6 \pm 17,7$ cm (103-153) idi. Bir hastada Tip 2 DM ve hipertansiyon, bir hastada hipertansiyon, bir hastada Tip 2 DM, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi, bir hastada Tip 2 DM ve hipotiroidi saptandı. Tablo 1'de hastaların preop ve postop lökosit, CRP, ALT, AST, GGT değerleri sunulmuştur. Preop ve postop ortalama değerler arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte lökosit, ALT, AST ve GGT ortalama değerlerinin postop daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

	Preop Ortalama±SD	Postop Ortalama±SD	p değeri
Lökosit (µL)	10717,4±9890	7992,3±2588,6	0,2
CRP (mg/dL)	1,02±0,7	1,21±1,7	0,2
ALT (U/L)	31,3±26,04	26,06±21,9	0,1
AST (U/L)	23,07±13,2	21,5±10,9	0,2
GGT (U/L)	32,6±29,6 (n:38)	21,1±15,4 (n:32)	0,1

CRP: C-reaktif protein, AST; Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, GGT; gamma-glutamilttransferaz, SD; standart deviasyon

Tartışma

Son çalışmalar kadınlarda özellikle C-reaktif protein (CRP) olmak üzere, kalpoprotein, C3 ve C4 kompleman faktörleri ve artmış lökosit sayısı gibi inflamatuvar belirteçlerin obezite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [10-13]. Bizim çalışmamızda da ameliyat öncesi obezlerde kan lökosit sayısını ameliyat sonrası kilo verdikten sonraki lökosit sayısına göre daha yüksek bulduk.

CRP bir inflamatuvar ve metabolik sendrom belirteçidir [14]. Artmış CRP düzeyleri Tip 2 diabetes mellitusda (DM) görülür [15]. Son çalışmalarda metabolik olarak sağlıklı abdominal obezitesi olan kişilerde CRP'nin koroner arter hastalığı gelişme riskini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [16].

Obezite insülin direncini artırarak Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır [13, 17, 18]. Mide hacminin küçültülerek kalori alımının azaltılmasını sağlayan restriktif prosedürler ile sağlanan kilo kaybı ile obezitenin neden olduğu kronik inflamasyon durumunun azaltılması ve morbid obezlerde inflamatuvar mediatörlerin normalize edilmesi sağlanabilir. Bariatrik cerrahi prosedürünün ve kilo kaybı miktarının inflamatuvar belirteçleri etkilediği, özellikle Roux-en-Y gastrik bypass ve LSG ameliyatlarından sonra CRP'de belirgin azalma olduğu bununda idrarda albümin kreatinin oranı üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir [19]. Ayrıca literatürde "intermittan fasting" olarak tanımlanan çeşitli oruç rejimlerinin araştırıldığı çalışmaların derlemesinde oruç ile CRP, TNF-alfa, adiponektin, leptin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör üzerine etkili olduğu bildirilmiştir [20].

Obezite hakkında son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, obezitenin kronik düşük

dereceli inflamasyon hali ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu düşüncenin yerleşmesine zemin hazırlayan ilk buluş, inflamasyon halinde artış gösteren IL-6, TNF-α, CRP, haptoglobulin gibi akut faz proteinlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin, obez hastalardaki düzeylerinin yüksek olduğunun saptanmasıdır. Bu inflamatuvar süreçlerin de insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom ile olan ilişkisi son yıllarda aydınlatılmaya başlanmıştır. Ancak genel kanı, inflamasyonunun obezitenin bir sonucu olduğu yönünde olsa da, öne sürülen diğer bir görüş de obezitenin inflamatuvar bir hastalığın sonucu olduğudur. Obezitede, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin sentezlendiği yer hakkında da farklı görüşler bulunmaktadır. Üç olasılık gösterilmiştir. İlk görüşe göre asıl kaynak adipoz dokudan ziyade karaciğer ve bağışıklık hücreleridir. İkinci görüşe göre beyaz yağ dokudan salınan faktörlerin uyarısı ile karaciğerde ve diğer organlarda salgılanma tetiklenmedir. Buna örnek olarak da obezlerdeki büyük yağ kitlesinden artmış IL-6 salınımı ile karaciğerde CRP salınımının uyarılması verilebilir. Üçüncü görüşe göre de yağ doku, bu inflamatuvar belirteçlerin tümü veya bir kısmının salınmasından sorumludur. Bir diğer görüş de hem adipoz dokudan hem diğer organlardan salınım olması yönündedir [21].

Yağ dokusundaki artış ile dolaşımda bulunan adipokinlerin miktarında değişiklik olur. Adipokin miktarlarındaki değişiklikler, pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alır. Vücutta adipoz dokunun miktarının artması ile sistemik inflamasyon arasında bir ilişki olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hastalarda yağ dokusu kitlesi artarken, vasküler yapılar, bağ dokudaki fibroblastlar ve özellikle de makrofajların miktarı artar. Buna bağlı olarak dolaşımdaki pek çok sitokin miktarında da artış olur [21, 22].

Yağ dokusu, immünolojik bir organın pek çok özelliğine sahip bir dokudur. Yağ dokuda yer alan lökosit alt grupları, obezitedeki inflamasyona ikincil geliştiği birçok hastalıkta rol alır. Ayrıca yağ doku homeostastisinde de görev alır [21, 22].

Adipoz dokunun immünolojik sistemdeki hücrelerde bulunan konakçı savunma mekanizmalarına sahip olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Belli enfeksiyonlara ve kanserlere yatkınlık yaratmasında da obezitedeki inflamasyon tablosunun rolü olduğu düşünülse de bu durumun patogenezi henüz netleşmiş değildir [22].

Randell ve ark. [23] LSG ameliyatı yapılanlarda ALT, GGT'nin yanı sıra CRP ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında da anlamlı düşüş saptamışlar ve ALT ve CRP arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ALT ve CRP arasında negatif korelasyon bulunmamakla birlikte postop ALT; AST, GGT değerlerinin preop değerlere göre daha düşük olduğu bulundu.

Bu araştırmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı, hasta sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığıdır. Bu konuda yapılacak daha çok hasta katılımlı ve daha uzun izlem süresi olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, obezitenin sebep olduğu kronik inflamasyon durumu diyabet, insülin direnci ve kanser ile ilişkilidir. Cerrahi olarak indüklenen kilo kaybı ve anatomik değişiklikler kronik inflamasyonda iyileşme için önemli bir rol oynayabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Correction: actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2005;293:293-294. <https://doi.org/10.1001/jama.293.3.293>
2. Solomon CG, Dluhy RG. Bariatric surgery--quick fix or long-term solution?. *N Engl J Med* 2004;351:2751-2753. <https://doi.org/10.1056/NEJMe048308>
3. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>

4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
5. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-1119. <https://doi.org/10.1172/JCI25102>
6. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177-185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
7. Dahlman I, Elsen M, Tennagels N, et al. Functional annotation of the human fat cell secretome. *Arch Physiol Biochem* 2012;118:84-91. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.685745>
8. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
9. Krinninger P, Ensenauer R, Ehlers K, et al. Peripheral monocytes of obese women display increased chemokine receptor expression and migration capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2500-2509. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2611>
10. Bochud M, Marquant F, Marques Vidal PM, et al. Association between C-reactive protein and adiposity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3969-3977. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2428>
11. Shemesh T, Rowley KG, Jenkins A, Brimblecombe J, Best JD, O'Dea K. Differential association of C-reactive protein with adiposity in men and women in an Aboriginal community in northeast Arnhem Land of Australia. *Int J Obes* 2007;31:103-108. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803350>
12. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, et al. Calprotectin--a novel marker of obesity. *PloS One* 2009;4:7419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007419>
13. Hanusch Enserer U, Cauza E, Spak M, et al. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes* 2003;27:355-361. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802240>
14. Chiappetta S, Schaack HM, Wölnerhanssen B, Stier C, Squillante S, Weiner RA, The Impact of Obesity and Metabolic Surgery on Chronic Inflammation. *Obes Surg* 2018;28:3028-3040. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3320-y>
15. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet Lond Engl* 1999;353:1649-1652. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01046-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01046-6)

16. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and metabolic disorders (IFSO). *Obes Surg* 2016;26:1659-1696. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2271-4>
17. van Dielen FMH, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4062-4068. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032125>
18. Santos J, Salgado P, Santos C, et al. Effect of bariatric surgery on weight loss, inflammation, iron metabolism, and lipid profile. *Scand J Surg* 2014;103:21-25. <https://doi.org/10.1177/1457496913490467>
19. Park S, Kim YJ, Choi CY, Cho NJ, Gil HW, Lee EY. Bariatric surgery can reduce albuminuria in patients with severe obesity and normal kidney function by reducing systemic inflammation. *Obes Surg* 2018;28:831-837. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2940-y>
20. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr* 2017;37:371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
21. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes* 2003;27:25-28. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802496>
22. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:512-518. <https://doi.org/10.1002/oby.21003>
23. Randell EW, Twells LK, Gregory DM, et al. Pre-operative and post-operative changes in CRP and other biomarkers sensitive to inflammatory status in patients with severe obesity undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Clin Biochem* 2018;52:13-19. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.10.010>

Teşekkür: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Çalışma Modülü öğrencileri Bekir Eren Aksoy, Ahmet Coşkun, Barış Aladağ, Alper Ergin 'e çalışmaya olan katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik onayı: Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.11.2018 tarih ve 81402 sayılı kurul toplantısında, 60116787-020/81402 sayılı başvuru ile izin alınmıştır.

Pediyatrik nöro-lupus hastalarının klinik özellikleri: tek merkez deneyimi

Clinical features of pediatric neuro-lupus patients: single center experience

Fatma Aydın, Tuba Kurt, Özge Başaran, Esra Gürkaş, Banu Çelikel Acar, Nilgun Çakar

Gönderilme tarihi: 22.05.2020

Kabul tarihi: 19.06.2020

Özet

Amaç: Juvenil sistemik lupus eritematozus (jSLE); kronik, sistemik, relaps-remisyon atakları ile seyreden, birçok sistemi etkileyebilen ve nöropsikiyatrik bulguların da görüldüğü otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışma ile jSLE tanılı hastaların tanı esnasında var olan klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması ve nörolojik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Temmuz 2004-2019 tarihleri arasında kliniğimizde American College of Rheumatology (ACR) 1997 kriterlerine göre jSLE tanısı ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kaydedilerek nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalar değerlendirildi.

Bulgular: jSLE tanısı ile izlenen 40 hastanın 33'ü (%82,5) kızdı (K/E:4,7). Hastalık tanı yaşı ortalama 10,33±2,56 yıldır. Tüm hastaların ortalama izlem süresi 5,9±3,1 yıl idi. Renal tutulum 32 (%80), hematolojik tutulum 27 (%67,5), eklem tutulumu 25 (%62,5) ve mukokütanöz bulgular 19 hastada (%47,5) saptandı. Hastaların 6'sında (%15) nörolojik tutulum tanımlanmıştı ve bu hastaların tümü kızdı. Altı hastanın 5'inde nörolojik tutulum ilk başvuruda vardı. Dört hastada baş ağrısı, 2 hastada nöbet, 2 hastada uyku hali, 1 hastada koreiform hareketler, 1 hastada psikoz ve 1 hastada mononöritis multipeks mevcuttu. 5'inde eşlik eden nefrolojik ve hematolojik tutulum vardı ve tedavi eşlik eden nefrolojik tutulum da göz önüne alınarak düzenlendi. Tüm hastalar hidroksiklorokin, indüksiyon tedavisi olarak pulse metilprednisolon sonrası oral prednisolon ve intravenöz aylık 6 ay siklofosamid aldı. Üç hastada mikofenolat mofetil ile idame tedavisi yapıldı. Hastaların izleminde nörolojik sekel gözlenmedi.

Sonuç: Nörolojik bulgular çocukluk çağındaki SLE hastalarının klinik bulgularına eşlik edebilir ve bazen ilk başvuru nedeni olabilir. Özellikle adölesan dönemde açıklanamayan nörolojik bulguları olan kız çocuklarında otoantikolar mutlaka değerlendirilmeli ve jSLE akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Juvenil sistemik lupus eritematozus, otoimmünite, kronik hastalık, nörolojik tutulum.

Aydın F, Kurt T, Başaran Ö, Gürkaş E, Çelikel Acar B, Çakar N. Pediyatrik nöro-lupus hastalarının klinik özellikleri: tek merkez deneyimi. Pam Tıp Derg 2020;13:651-657.

Abstract

Purpose: Juvenile systemic lupus erythematosus (jSLE) is an autoimmune chronic disease with relapse-remission attacks. Our aim in this study was to investigate the clinical and laboratory features of patients diagnosed with jSLE and to evaluate the neurological findings.

Materials and methods: The files of jSLE patients who were diagnosed according to the criteria of American College of Rheumatology (ACR) were analyzed retrospectively. Demographic, clinical, laboratory and imaging findings were recorded and patients with neuropsychiatric involvement were evaluated.

Results: Thirty-three (82.5%) of 40 patients with a diagnosis of juvenile SLE were girls (F/M:4.7). The mean age of disease diagnosis was 10.33±2.56 years. The mean follow-up time of all patients was 5.9±3.1 years. Renal involvement 32 (80%), hematological involvement 27 (67.5%), joint involvement 25 (62.5%) and mucocutaneous findings were detected in 19 patients (47.5%). Neurological involvement was defined in 6 (15%) of the patients and all of these patients were female. There was headache in 4 patients, seizure in 2 patients, confusional state in 2 patients, movement disorder in 1 patient, psychosis in 1 patient and mononeuritis multiplex in 1 patient. Five of the patients had concomitant nephrological and hematological involvement. All patients received hydroxychloroquine, oral prednisolone after pulse methylprednisolone and six doses of monthly cyclophosphamide for induction therapy. Maintenance treatment with mycophenolate mofetil was performed in three patients. Neurological sequelae were not observed in the follow-up of the patients.

Conclusion: Neurological findings can accompany clinical manifestations of sle patients in childhood and can sometimes be the first reason for application. jSLE should be kept in mind in girls with unexplained neurological findings in the adolescent period and autoantibodies should be evaluated.

Fatma Aydın, Uzm. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: fatma4326@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-0306-7473) (Sorumlu Yazar)

Tuba Kurt, Uzm. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: drtubakurt@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-3711-8347)

Özge Başaran, Uzm. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: ozgesalor@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8534-0930)

Esra Gürkaş, Doç. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: esragurkas@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-3942-5105)

Banu Çelikel Acar, Prof. Dr. SBÜ Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: banuacar@gmail.com (orcid.org/000-0002-1808-3655)

Nilgun Çakar, Doç. Dr. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: nilguncakar@hotmail.com (orcid.org/000-0002-1853-0101)

Key words: Juvenile systemic lupus erythematosus, autoimmunity, chronic disease, neurological involvement.

Aydın F, Kurt T, Basaran O, Gurkas E, Celikel Acar B, Cakar N. Clinical features of pediatric neuro-lupus patients: single center experience Pam Med J 2020;13:651-657.

Giriş

Juvenil sistemik lupus eritematozus (jSLE) çoklu sistem ve organ tutulumu ile karakterize, farklı klinik özellikler ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olan SLE relaps-remisyon atakları ile seyrederek. Hastalığın oluşmasına çevresel, hormonal, immünolojik ve genetik faktörler katkıda bulunmaktadır [1]. Otoantikorlar ve immün-kompleks aracılı inflamasyon dokuların ve damarların hasarlanmasından sorumludur. Hastalıkla ilişkisi olduğu bilinen en önemli otoantikorlar anti nükleer antikor (ANA) ve double stranded DNA (ds-DNA)'dır [2]. Çocukluk yaş grubunda hastalık daha ağır seyrederek ve hastaların yaklaşık %15-20'si 18 yaşından önce tanı alır. Kız çocuklarında erkek çocuklarına oranla 4,5-5 kat daha fazla görülür [3].

Mukokütanöz ve hematolojik bulgular, kas-iskelet sistemi, renal ve nörolojik tutulum oranları etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Santral sinir sistemi (SSS) ve renal tutulum çocuklarda daha şiddetlidir ve kötü prognoz ile ilişkilidir [4]. Renal tutulum tansiyon ölçümü, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki ve böbrek biyopsisi gibi klinik ve laboratuvar bulgular ile tanımlanabilir. Santral sinir sistemi tutulumu ise birincil hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi tedavi ajanları, metabolik durumlar ve enfeksiyon gibi ikincil nedenlere de bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, nörolojik tutulumu her zaman erken tanımlamak mümkün olmamaktadır [5].

Klinik bulguların erken saptanması özellikle organ tutulumuna yönelik hedef tedavinin başlanmasına ve ilerde gelişebilecek organ hasarını önlemeye olanak sağlayacaktır. Hasta popülasyonunda hastalığın ortaya çıkışındaki önemli heterojenlik göz önüne alındığında, SLE "bin yüzü olan bir hastalık" olarak adlandırılmaktadır [6]. Juvenil SLE kronik bir hastalık olduğu için hastaların yaşam kalitesini etkileyecek olan organ tutulumlarının en erken safhada tanımlanması çok önemlidir. Hastalıkla ilişkili tüm klinik bulgular çok iyi bilinmelidir.

Nöropsikiyatrik tutulum jSLE hastalarında da görülebilir. SLE tanılı pediatrik hastalarda nöropsikiyatrik semptom sıklığı %14-75 arasında bildirilmiştir. Semptomların erken tanısı kalıcı nörolojik sekel gelişmemesi ve hastaların hayat kalitesini iyileştirmek için önemlidir [7]. SLE'nin çocuklarda sinir sistemi tutulumu ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur.

Bu çalışma ile merkezimizde jSLE tanısı almış olan hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve daha nadir görülen ve ayırıcı tanısı zor olan nörolojik bulguların araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Temmuz 2004-2019 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Kliniği'nde American College of Rheumatology (ACR) tarafından 1997'de düzenlenmiş olan kriterlere göre jSLE tanısı ile izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik, laboratuvar ve nörolojik görüntüleme bulguları kaydedildi [8]. Nöropsikiyatrik hastalıklar ise 1999 ACR nöropsikiyatrik lupus tanımlarına göre değerlendirildi [9]. Tüm hastaların hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), ANA, ds DNA ve antifosfolipit antikorlardan (AFA) kliniğimizde çalışılabilen anti kardiyolipin antikor (AKA) IgG ve M kaydedildi. Otoantikor analizi enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile yapıldı. Çalışma için ,Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır.

Bulgular

Juvenil SLE tanısı ile izlenen 40 hastanın 33'ü (%82,5) kızdı (K/E:4,7). Hastalık tanı yaşı ortalama 10,33±2,56 yıldır. Tüm hastaların ortalama izlem süresi 5,9±3,1 yıl idi. Hematolojik tutulum 27 hastada (%67,5), renal tutulum 32 hastada (%80), eklem tutulumu 25 hastada (%62,5) ve mukokütanöz bulgular 19 hastada (%47,5) saptandı. Tüm hastaların başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Juvenil SLE'li hastaların başlangıç klinik bulguları

Klinik bulgu	Hasta sayısı (n) (%)
Ateş	15 (37,5)
Konstitüsyonel semptomlar (halsizlik, kilo kaybı)	21 (52,5)
Fotosensitivite	3 (10)
Malar raş	12 (30)
Oral ülser	2 (5)
Alopesi	2 (5)
Serözit	9 (22,5)
Artrit	25 (62,5)

*SLE: Sistemik lupus eritematozus

Tablo 2. Juvenil SLE'li hastaların başlangıç laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulgusu	
Hemoglobin (gr/dl) Median (min-max)	9,9 (5,9-15,4)
Beyaz küre (mm ³) Median (min-max)	6100 (1600-18700)
Trombosit (mm ³) Median (min-max)	187000 (5000-515000)
ESH* (mm/saat) (<20) Median (min-max)	75 (15-143)
CRP* (gr/dl) (<0,8) Median (min-max)	0,6 (0-24)
C3 (mg/dl) (83-177) Median (min-max)	53,8 (1-167)
C4 (mg/dl) (12-36) Median (min-max)	6 (0-33)
ANA pozitifliği (n, %)	34 (%85)
Anti ds DNA pozitifliği (n, %)	29 (%72,5)
AKA* Ig M pozitifliği (n, %)	13 (32,5)
AKA* Ig G pozitifliği (n, %)	13 (32,5)
AFLA* Ig M pozitifliği (n, %)	3 (7,5)
AFLA* Ig G pozitifliği (n, %)	4 (10)
Direkt Coombs pozitifliği (n, %)	15 (37,5)

*SLE: Sistemik lupus eritematozus, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ANA: anti nükleer antikor, ds-DNA: double stranded DNA, AKA: anti kardiyolipin antikor, AFLA: anti fosfolipit antikor

Hastaların 6'sında (%15) nöropsikiyatrik tutulum tanımlanmıştı. Bu hastaların tümü kızdı ve ortalama tanı yaşı $12,08 \pm 1,18$ yıl, ortalama izlem süresi ise $3,75 \pm 1,63$ yıl idi. Altı hastanın 5'inde nörolojik tutulum ilk başvuruda saptanmıştı. Bunlardan birinde başlangıçta uyku hali, birinde uyku hali ile birlikte baş ağrısı vardı ve bu hastada tedavinin 9. ayında kore gelişmişti. Hastanın kore etyolojisine yönelik yapılan kardiyak değerlendirmesi (elektrokardiyografi ve ekokardiyografi) normaldi. İki hasta konvülsiyon geçirmişti ve bunlardan birinin eş zamanlı baş ağrısı da vardı. Konvülsiyon geçiren hastalardan birinde hipertansiyon saptandı ve aynı hastanın izleminde mononöritis multipleks gelişti. Bir hastada ise SLE tedavisinin 10. gününde baş ağrısı ve davranış değişikliği ile psikotik bulgular gelişmişti. Konvülsiyon ile başvuran bir hastanın manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG)

periventriküler beyaz cevherde perivasküler alanda genişleme tanımlandı. Konvülsiyon ile başvuran diğer hastanın MRG'sinde reversible posterior lökoensefalopati, serebral-serebellar diffüz atrofi saptandı. Uyku hali ile başvuran bir hastada T2 serilerde hiperintens lezyonlar görüldü, MR anjiyografi normaldi. Diğer hastaların MRG'leri normal olarak değerlendirildi. Hastaların difüzyon MRG'lerinde kısıtlılık yoktu. Psikozu olan hasta ve koreiform hareketleri olan hastaya elektroensefalografi (EEG) yapıldı; psikozlu hastada yaygın voltaj düşüklüğü varken, diğer hastanınki normal bulundu. Tüm hastalarda ANA ve ds DNA antikor pozitifdi ve hepsinin kompleman 3 ve 4 değerleri düşüktü. Bir hastada AKA Ig G pozitif saptandı. Nöropsikiyatrik tutulumu olan hastaların detaylı klinik ve laboratuvar bulguları tablo 3'de verilmiştir. Hastaların 5'inde eşlik eden nefrolojik

Tablo 3. Nörolojik tutulumu olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6
TANI YAŞI (yıl)	7	10,5	14	13	13	15
BAŞVURU NEDENİ	Eklem şişliği, halsizlik, yüzde kızarıklık, nöbet geçirmek	Göğüs ağrısı, ateş, baş ağrısı, uykuya meyil	İştahsızlık, kilo kaybı, el parmaklarında şişlik	Eklem şişliği, yüzde kızarıklık, baş ağrısı	Ateş, kilo kaybı, halsizlik, eklem şişliği, uyku hali	Ateş, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet geçirmek
MUKOKÜTANÖZ TUTULUM	+	+	+	+	-	+
ARTRİT	+	-	+	+	+	-
SERÖZİT	-	+	-	-	+	-
RENAL TUTULUM	-	Klas 3 lupus nefriti	Klas 2b lupus nefriti	Klas 3 lupus nefriti	Klas 4 lupus nefriti	Klas 4c lupus nefriti
NÖROLOJİK TUTULUM	Konvülsiyon	Baş ağrısı, konfüzyon, koreiform hareketler	Baş ağrısı, Psikoz (tedavinin 10.günü)	Baş ağrısı	Konfüzyon	Baş ağrısı, baş dönmesi, konvülsiyon, El kaslarında atrofi (Mononöritis multipleks)
HEMATOLOJİK TUTULUM	+	+	-	+	+	+
ANA*	+	+	+	+	+	+
Anti ds-DNA	+	+	+	+	+	+
Anti fosfolipit antikorlar	-	-	-	AKA Ig G +	-	-
C3 (mg/dl) (N: 83-177)	62,4	60,3	53	65	61	55
C4 (mg/dl) (N: 12-36)	4,7	4,98	9,6	5,8	7,7	6
Sedimentasyon (mm/saat)	47	48	78	96	38	120
CRP(mg/dl)* (N:<0,8)	0,25	1,32	0,2	1,2	24	1,9
MRG*	+	+	+	+	-	+
Anjiografi	-	+	+	+	-	-
EEG*	-	+	Yaygın voltaj düşüklüğü	-	-	-
EMG*	-	-	-	-	-	Mononöritis multipleks
TEDAVİ	5 gün pulse MP* sonra OP*, 6 ay aylık sonra 3 ayda 13 kez bolus CYC*, daha sonra MMF*, HQ*	3 gün pulse MP*, sonra OP*, 6 ay aylık CYC*, sonra MMF* HQ* Koreiform hareketler için 3 ay nörodol+	3 gün pulse MP*, Sonra OP*, 6 ay CYC* HQ* Sertralin, Aripirazol	3 gün pulse MPZ, sonra OP, *, 6 ay aylık CYC* HQ* MMF*	3 gün pulse MPZ, sonra OP, *, 6 ay aylık CYC* HQ*	3 gün pulse MPZ, sonra OP, *, 6 ay aylık CYC* HQ*
İzlem Süresi	4 yıl	4 yıl	4 yıl	5 yıl	5 yıl	1 yıl

ANA: anti nükleer antikor, ds-DNA: double stranded DNA, AKA: anti kardiyolipin antikor, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, EEG: elektroensefolografi, EMG: elektromiyografi, MP: metilprednizolon, OP: oral prednizolon, CYC: siklofosomid, MMF: mikofenolat mofetil, HQ: hidrosiklorokin

ve hematolojik tutulum vardı ve tedavi eşlik eden nefrolojik tutulum da göz önünde bulundurularak düzenlendi. Başlangıçta nöbet ile başvuran 2 hastanın nöbetleri erken dönemde fenitoin ile kontrol altına alındı. Sonrasında ise hastaların SLE tanısı alması ve SLE'ye yönelik tedavilerin başlanması ve nöbetlerin tekrarlamaması nedeni ile düzenli bir anti epileptik tedaviye ihtiyaç olmadı. İzleminde kore bulgusu gelişen hastaya 3 ay süre ile haloperidol tedavisi verildi. Tüm hastalar hidroklorokin, indüksiyon tedavisi olarak pulse metilprednisolon sonrası oral prednisolon ve 6 ay süre ile aylık intravenöz siklofosfamid aldı. Üç hastada mikofenolat mofetil ile idame tedavisi yapıldı. Üç hasta 5 yıl, 2 hasta 4 yıl süre ile izlendi. Hastaların izlem süresince hidroklorokin ve oral steroid tedavilerine devam edildi. İzlemlerinde nörolojik sekel olmayan hastaların 3'ü yaşı nedeni ile erişkin romatoloji bölümüne devredildi, 1 hasta ise bir yılın sonunda izlemi bıraktı.

Tartışma

Bu çalışmada Türkiye'de bir çocuk romatoloji kliniğinde takip edilen jSLE tanılı hastaların klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilmiştir. Daha önceki bazı çalışmalarda mukokütanöz, hematolojik ve kas-iskelet sistemi tutulumları bizim çalışmamıza göre daha yüksek oranda bildirilmişti. Bizim çalışmamızda ise böbrek tutulum oranı önceki çalışmalardan daha yüksek saptandı [4, 10-12]. Bu çalışmadaki kırk hastanın 32'sine (%80) böbrek biyopsisi yapılmıştı. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde lupus nefriti tanısının yapılan böbrek biyopsisi oranı ile ilişkili olduğu görülmektedir [4, 13]. Merkezimizde jSLE tanısı alan hastalara yapılmış olan yüksek orandaki böbrek biyopsisi yüksek lupus nefriti tanılı hasta oranı ile ilişkili olabilir. Kız hastaların erkek hastalara oranı 4,7 idi ve daha önce bildirilen birçok çalışma ile benzerlik göstermekteydi [10-12].

Çalışmamızda nöropsikiyatrik tutulum %15 oranında saptandı. Ülkelere ve etnik kökene göre farklı nörolojik etkilenme oranları bildirilmiştir. Örneğin ülkemizden Şahin ve ark. [4] bizim çalışmamıza benzer şekilde kendi kohortlarında bu oranı %16, Balcı ve ark. [14] ise %24,5 olarak bildirmişlerdir. Filipinler'de jSLE hastalarında nörolojik tutulum %19, Kanada'da %27 ve Mısır'da %46,3 saptanmıştır [10, 15, 16]. Merkezlere göre farklı oranların saptanması klinisyenlerin yaklaşımı ile ilişkili olabilir. Şiddetli

olmayan baş ağrısı, depresyon, davranış ve mizaç değişikliklerinin sıklıkla hastalar ve aileleri tarafından ifade edilmemesi ve klinisyenin bu hafif semptomları sorgulamada ısrarcı olmaması bazı merkezlerin nöropsikiyatrik tutulum oranlarını düşük yansıtabilir. Nörolojik tutulum oranları daha çok orta ve şiddetli nörolojik bulguları yansıtmaktadır.

Nöropsikiyatrik SLE (NPSLE), serebrovasküler hastalık, nöbetler, miyelopati, aseptik menenjit, hareket bozuklukları, demiyelizan hastalık, kognitif bozukluk, mizaç değişikliği ve anksiyete hastalıkları, psikoz, akut konfüzyonel durum ve baş ağrısı gibi farklı bulgularla ortaya çıkabilir. Baş ağrısı SLE'li hastalarda sıklıkla bildirilir, ancak hastalıkla ilişkisi tartışmalıdır. Baş ağrısı SLE'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi sistemik hastalıktan bağımsız da olabilir. Antifosfolipit antikorların yol açtığı tromboz, kronik ve yüksek hastalık aktivitesi, yüksek kümülatif kortikosteroid dozu ve sistemik hipertansiyon NPSLE için risk faktörleridir [5].

Bu çalışmada nörolojik tutulumu olan 6 hastadan başlangıçta baş ağrısı olan 4 numaralı hastanın AKA Ig G antikor pozitif ve beyin MRG-MR anjiyografisi normaldi. İki hastamızın (hasta 6 ve hasta 1) başlangıç bulgularına jeneralize nöbetler eşlik etmişti. Bunlardan baş ağrısı da olan 6 numaralı hastada hipertansiyon ve beyin MRG'de reversible posterior lökoensefalopati, serebral-serebellar atrofi tespit edilmişti. Bir numaralı hastanın beyin MRG'sinde beyin parankiminde değişiklikler saptanmıştı. Nöbetler, SLE'nin sık nörolojik komplikasyonudur, hastaların %20-25'inde görülür. Primer jeneralize tip nöbetler daha sıkken, parsiyel ataklarda görülebilir. Serebral atrofi SLE'nin bir diğer bulgusudur ve nöbetleri tetikleyebilir [17]. Hastaların %4-7'sinde akut konfüzyonel durum yani bilinç durumunda fluktuasyonlar, bilişsel değişiklik ve koma gibi durumlar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda enfeksiyonlar ve metabolik anormallikler ayırt edilmelidir [18]. İki hastamızın (hasta 2 ve hasta 5) hastalık başlangıcında bilinç değişikliği vardı. Bunlardan 2 numaralı hastanın izleminde 9.ayda koreiform hareketler gelişmişti. SLE'den kaynaklanan hareket bozuklukları kore, rijidite, kaba tremor, yüz ifadesi eksikliği veya akinezi olarak ortaya çıkabilir ve NPSLE vakalarının %2'sinden daha azını oluşturur. Bununla birlikte, dolaşan AFA varlığı da bununla ilişkili olabilir [19].

Nöropsikiyatrik semptomların ortaya çıkışı esas olarak tanı anından itibaren ilk yıl içerisinde olmaktadır ancak SLE tanısına öncülük edebileceği gibi hastalığın seyrinde herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir [20]. İzlemde ortaya çıkan bulguların primer SLE veya özellikle steroid gibi tedavi ajanlarına mı bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. Psikoz SLE ilişkili nadir bir durumdur, halüsinasyonlar ve delüzyonlarla karakterizedir. Genellikle hastalığın erken döneminde ortaya çıkar, ancak metabolik bozukluklar ve ilaçlara da bağlı olabileceği unutulmamalıdır [21]. Konstitusyonel semptomlar ve artrit ile başvuran ve steroid tedavisinin 10. gününde psikoz gelişen 3 numaralı hastada steroid psikoza ayırt edilemediği için hızlı şekilde doz azaltımı yapılarak tedaviye siklofosfomid eklenmesi sonrasında bulgular kontrol altına alınabilmişti.

Duyarlı ve özgül bir test olmaması nedeni ile nöropsikiyatrik jSLE tanısı zordur. SLE hastalarının sinir sisteminde hasara veya işlev bozukluğuna yol açan patojenik süreçler tam olarak anlaşılammıştır. Bozulmuş kan beyin bariyerine bağlı olarak otoantikörlerin veya inflamatuvar mediyatörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda hızlandırılmış ateroskleroz nedeniyle büyük ve küçük intrakraniyal damarların trombotik süreci ile karakterize vasküler hasar ve oklüzyon bu sürece katkıda bulunabilir [22].

SLE ile ilişkili nöropsikiyatrik hastalığın tedavisi, inflamatuvar bir süreci yansıttığı düşünülen belirtiler için glukokortikoidleri ve immünosüpresif ajanları (siklofosfomid, azatioprin, mikofenolat mofetil) içerirken aterotrombotik ve AFA ile ilgili belirtiler için antiplatelet ve antikoagülan tedaviler (aspirin, heparin, Varfarin) önerilmektedir. Dirençli vakalarda rituximab (anti-CD20 monoklonal antikor), intravenöz immunoglobulin ve plazmaferez seçenekleri düşünülmelidir [23]. Eşlik eden semptom ve bulgulara göre anti-epileptik, anti-depresif ve anti-psikotik ajanlar çocuk nöroloji ve çocuk psikiyatrisi önerileri dahilinde başlanabilir [24]. Bu çalışmada 5 hastada eşlik eden nefrolojik ve hematolojik tutulum vardı ve tedavi eşlik eden nefrolojik tutulum da göz önünde bulundurularak düzenlendi. Tüm hastalar hidroklorokin, indüksiyon tedavisi olarak pulse metilprednisolon sonrası oral prednisolon ve 6 ay-aylık

intravenöz siklofosfamid tedavilerini aldı. Üç hastada mikofenolat mofetil ile idame tedavisi yapıldı. Hastaların ihtiyaçlarına göre nörolojik ve psikiyatrik tedaviler de eklenerek klinik ve laboratuvar bulguları kontrol altına alınarak tüm hastalarda remisyon elde edildi.

Bu çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması sınırlılık oluşturmaktadır. Ancak, nadir görülen jSLE nörolojik tutulum bulgularına dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak; nöropsikiyatrik jSLE ağır bulgularla seyreden ve hastaların hayat kalitesini hem ortaya çıkan semptomlar hem de kronik ve ağır tedavi süreci ile etkileyen bir durumdur. Bulguların erken fark edilerek uygun tedavilerin zamanında başlanması uzun dönemde kronik sekel gelişimini azaltacaktır. NPSLE'li hastaların klinik seyrinin daha net anlaşılabilmesi için prospektif ve daha çok hasta sayısını içeren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder

Kaynaklar

1. Smith PP, Gordon C. Systemic lupus erythematosus: clinical presentations. *Autoimmun Rev* 2010;10:43-45. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.08.016>
2. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:345-364. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.03.007>
3. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:412-415. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.094813>
4. Sahin S, Adrovic A, Barut K, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. *Lupus* 2018;27:514-519. <https://doi.org/10.1177/0961203317747717>
5. Jeltsch David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol* 2014;10:579-596. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.148>
6. Esdaile JM. Lupus. The disease with a thousand faces. *Union Med Can* 1991;20:357-358.
7. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, Nagahi Z, Mousavi Torshizi M, Ziaee V. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int* 2018;2018:2548142. <https://doi.org/10.1155/2018/2548142>

8. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725. <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>
9. The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-AN-R2>3.0.CO;2-F)
10. Bader Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-653. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.12.045>
11. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-556. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.019>
12. Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011;9:7. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-9-7>
13. Dung NT, Loan HT, Nielsen S, Zak M, Petersen FK. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012;10:38. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-10-38>
14. Balci S, Ekinci RMK, Karabay Bayazit A, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus: a single-center experience from southern Turkey. *Clin Rheumatol* 2019;38:1459-1468. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04433-4>
15. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and longterm outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-556. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.09.019>
16. Abdel Hafez MA, Abdel Nabi H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. *Lupus* 2015;24:1455-1461. <https://doi.org/10.1177/0961203315598016>
17. Hanly JG, Murray B, Urowitz, Li Su, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1502-1509. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201089>
18. Postal M, Costallat LT, Appenzeller DS. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *CNS Drugs* 2011;25:721-736. <https://doi.org/10.2165/11591670-000000000-00000>
19. Khubchandani RP, Viswanathan V, Desai J. Unusual neurologic manifestations (I): parkinsonism in juvenile SLE. *Lupus* 2007;16:572-575. <https://doi.org/10.1177/0961203307081421>
20. Fernandes H, Brito I. Juvenile systemic lupus erythematosus: neuropsychiatric manifestations. *Acta Reumatol Port* 2012;37:117-125.
21. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2008;28:237-243. <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0410-x>
22. Magro Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup Bekman GM. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives. *Drugs* 2016;76:459-483. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0534-3>
23. Fanourakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
24. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-2082. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130476>

Etik kurul onayı: Çalışma için, Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi Etik Kurulu'nun, 14.05.2020 tarih ve 8 sayılı onayı almıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

F.A. ve B.Ç.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. F.A. ve T.K. teoriyi geliştirmiş ve gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini F.A. ve E.G. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü F.A, Ö.B. ve B.Ç.A. tarafından yazılmış, N.Ç. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

"Çok düşük riskli mesane kanseri" Kas-invaziv olmayan mesane kanserlerinde gerçekten yeni bir alt grup mu?

'Is "Very-low-risk" really a new subgroup of bladder cancers that are non-muscle-invasive bladder cancer?

Sinan Çelen, Yusuf Özlülerden, Kadir Ömür Günseren, Aykut Başer, Aslı Mete, Salih Bütün

Gönderilme tarihi: 08.05.2020

Kabul tarihi: 29.06.2020

Özet

Amaç: Düşük riskli mesane kanserinin klinik sonuçlarını analiz ederek "çok düşük riskli" mesane kanserinin öngörücü rollerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: 2013 ve Aralık 2019 tarihleri arasında düşük riskli kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanısı ile tedavi ve takip edilen 32 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar tümör büyüklüğüne göre iki prognostik gruba ayrıldı ($\leq 1,0$ cm ve $>1,0$ cm). İki grup klinik, patolojik bulgular ve nüks, takipte ilerleme açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 32 hasta nüks görülme süresine kadar takip edildi. Toplam 14 hastada, tümör boyutu 1 cm altında idi. Tek değişkenli Cox modellemesinde, sigara içme durumu ve intravezikal mitomisin C (MMC), rekürrens için daha kısa süre ile anlamlı derecede ilişkiliydi (sırasıyla, HR 0,103, %95 CI 0,020-0,520, $p=0,006$; HR 4,264, %95 CI 1,026-17,727, $p=0,046$). Tümör boyutunun bağımsız öngörü faktörü olarak rekürrens zamanını etkilemediği görüldü ($p=0,838$).

Sonuç: Düşük riskli KİOMK tanısı alan hastalarda önerilen çok düşük riskli grup modellemesinde, 1 cm altı olarak belirlenen grup ile 1 cm üstü tümörlerde rekürrens açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, kaplan-meier, düşük riskli mesane kanseri, invaziv olmayan mesane kanseri, prognoz.

Çelen S, Özlülerden Y, Günseren KÖ, Başer A, Mete A, Bütün S. "Çok düşük riskli mesane kanseri" Kas-invaziv olmayan mesane kanserlerinde gerçekten yeni bir alt grup mu? Pam Tıp Derg 2020;13:659-664.

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate the predictive roles of "very-low-risk" bladder cancer by analyzing the clinical outcomes of low-risk bladder cancer.

Material and methods: 32 patients who were treated and followed up between 2013 and December 2019 with the diagnosis of low-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) were retrospectively analyzed. Patients were divided into two prognostic groups based on tumor size (≤ 1.0 cm vs >1.0 cm). Two groups were compared in terms of clinical, pathological findings and recurrence, progression in follow-up.

Results: A total of 32 patients were followed up to recurrence time. A total of 14 patients had tumors that were ≤ 1.0 cm. Using univariate Cox modeling, smoking status and intravesical Mitomycin-C (MMC) were significantly associated with shorter time to recurrence (HR 0.103, 95% CI 0.020-0.520, $p=0.006$; HR 4.264, 95% CI 1.026-17.727, $p=0.046$; respectively). Tumor size was not significantly associated with any differences in time to recurrence ($p=0.838$).

Conclusion: Lower tumors (≤ 1.0 cm) are not significantly associated with shorter time to recurrence compared with larger tumors (>1.0 cm).

Key words: Bladder cancer, kaplan-meier, low-risk bladder cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, prognosis.

Celen S, Ozlulerden Y, Gunseren KO, Baser A, Mete A, Butun S. "Very-low-risk" Is it a novel non-muscle-invasive bladder cancer sub-group? Pam Med J 2020;13:659-664.

Sinan Çelen, Pamukkale Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sinancelen@hotmail.com (orcid.org/ 0000-0003-4309-2323) (Sorumlu Yazar)

Yusuf Özlülerden, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yusufozlu35@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6467-0930)

Kadir Ömür Günseren, Uzm. Dr. Uludağ Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Bursa, Türkiye, e-posta: kadiromurgunseren@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8673-3093)

Aykut Başer, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Çorum, Türkiye, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0003-0457-512X)

Aslı Mete, Pamukkale Üniversitesi, Anestezi Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0002-5621-7407)

Salih Bütün, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-mail: salihbutun92@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5969-0371)

Giriş

Yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %75-80'nini oluşturan kasa invaziv olmayan mesane kanserinin (KİOMK) %70'i Ta, %20'si ise T1 evresindedir [1, 2]. Patolojik evreleme dışında, tümör boyutu, tümör sayısı gibi parametreler ile sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sınıflandırmasına göre, KİOMK hastaları düşük, orta ve yüksek dereceli olarak üç gruba ayrılmaktadır [3-5]. Genel olarak, düşük riskli mesane kanseri, primer, tek, Ta, düşük dereceli ve 3 cm'den küçük tümörleri olan hastaları içermektedir. Son yıllarda, Gofrit ve ark. [6] düşük riskli KİOMK tanısı alan hastalarda "çok düşük riskli" mesane tümörleri olarak belirlenebilir yeni bir alt grubu tanımladı. Yaptıkları çalışmada, 5 yıllık rekürrens oranları, 1 cm altı olarak belirlenen çok düşük riskli KİOMK grubunda, 1 cm üstü tümörlere oranla anlamlı olarak daha düşük saptadılar (%92 ve %70). Biz çalışmamızda, düşük riskli mesane kanserinin klinik sonuçlarını daha ileri düzeyde alt gruplara ayırarak, "çok düşük riskli" KİOMK tanımını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Ocak 2013 ve Aralık 2019 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan 176 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Patolojik tanısı Ta ve T1 gelen KİOMK'lerinden EORTC sınıflamasına göre düşük riskli 44 hastadan takip ve tedavisine devam eden 32 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almış olup, Helsinki bildirgesi etik standartlara uygun olarak ve bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar yaşı, cinsiyet, tümör boyutu, sigara içme durumu, mitomisin C (MMC) alıp almaması ve takiplerdeki nüks, progresyon durumları değerlendirildi. Tüm hastalarda üst üriner sistem değerlendirmesi yapıldı. Tümör boyutu, transüretal rezeksiyon sırasında rezektoskopun büyüklüğü referans olarak kullanılarak görsel olarak tahmin edildi ve preoperatif çekilen bilgisayarlı tomografi (klinikimizde mesane tümörü tanısı alan hastalar preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmektedir) görüntülemesiyle doğrulandı. Hastalar başlangıçta TUR-MT ile

tedavi edildi ve mesane perforasyonu, aşırı kanama veya sistit gibi diğer tanı şüpheleri gibi kontrendikasyonlar olmadıkça postoperatif 24 saat içinde tek bir doz intravezikal MMC uygulandı. Hastalar National Comprehensive Cancer Network (NCCN) yönergelerine uygun olarak, cerrahiden 3 ve 12 ay sonra, daha sonra yılda en az bir kez olmak üzere sistoskopi ile kontrol edildi. Hastaların, tümör evreleri 2017 T(tümör), N(nod=lenf nodu) ve M(metastaz) (TNM) evreleme sistemine göre uygulandı [7]. Tümörler 1973 WHO (Dünya Sağlık Örgütü) veya 2004 WHO göre derecelendirildi [8-10].

İstatistiksel analiz

IBM SPSS sürüm 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak normal dağılım değerlendirilmesi sonrasında, sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde t-testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenler Pearson ki-kare analizi veya Fisher's exact testi kullanılarak analiz edildi. Tümör nüksü, ilerleme ve tümör büyüklüğüne göre tabakalandırılmış herhangi bir nedensel mortalite süresini değerlendirmek için Kaplan-Meier tahminleri, sağkalım eğrilerindeki farklılıkları karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı. Rekürrensi etkileyen risk faktörlerinin oransal tehlikelerini değerlendirmek için tek değişkenli Cox regresyon modelleri oluşturuldu. $P \leq 0,05$ 'in istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Bulgular

Mesane kanseri nedeni ile TURMT uygulanan 176 hastadan, patoloji sonucu olarak, primer, soliter, Ta, düşük dereceli (veya derece 1) mesane tümörü olan 44 hastayı belirledik. 12 hasta eksik veriler veya ameliyattan kısa bir süre sonra takipten çıkmış olması nedeni ile nedeniyle son analizden çıkarılmıştır. Nihai analize dâhil edilen 32 hastanın %81,3'ü (32/26) erkek idi. Ortalama yaş $67,4 \pm 12,74$, ortalama VKİ $26,9 \pm 4,05$ kg/m^2 idi. Hastalar tümör boyutuna göre 2 gruba ayrıldı, Grup 1; tümör boyutu $\leq 1,0$ cm olan 14 hastadan, Grup 2; tümör boyutu $> 1,0$ cm olan 18 hastadan oluşmakta idi. Gruplar arasında temel demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Birinci yılda ve ikinci yılda rekürrens oranlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla, $p=0,72$, $p=0,54$)

(Tablo 1). Gruplar yaş, takip süresi, vücut kitle indeksi, mitomisin uygulanması açısından birbirine benzer bulundu. Hastaların hiçbirinde progresyon izlenmedi. Hastalara üst üriner sistem değerlendirmesi amacı ile bilgisayarlı tomografi uygulandı ve pozitif bulgu saptanmadı. Tek değişkenli analizde sigara içme öyküsü

olan hastalarda nüksün daha erken izlendiği, intravezikal MMC uygulanan hastalarda ise nükse kadar geçen zamanın uzadığı izlenmiştir (Tablo 2). Kaplan-Meier analizinde ise tümör çapı 1 cm altında olan ve 1 cm üstünde olan hastalarda nükse kadar geçen zamanda anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir (Şekil 1).

Tablo 1. Tümör boyutları $\leq 1,0$ cm olan ve $>1,0$ cm olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

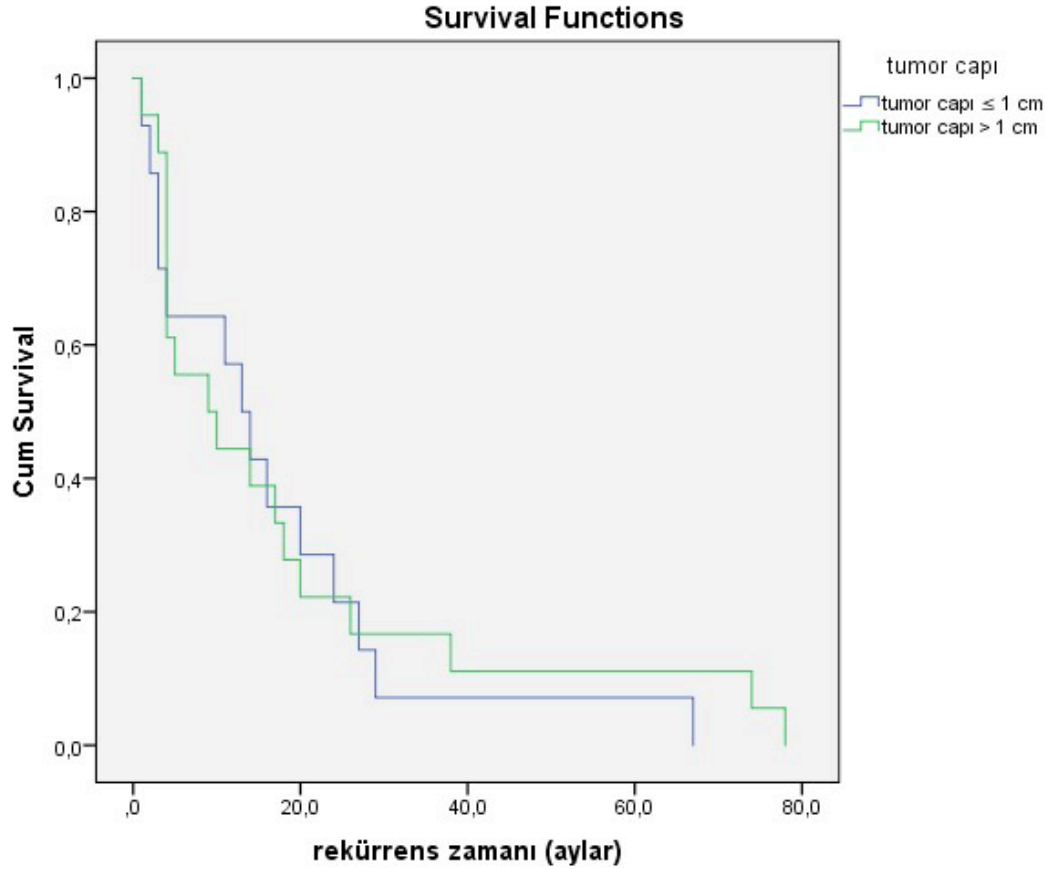
Klinik özellikler	Toplam	Grup 1 (Tümör $\leq 1,0$ cm)	Grup 2 (Tümör $>1,0$ cm)	p değeri
Hasta sayısı (n)	32	14	18	
Ortalama yaş SS (yıl)	67,37 \pm 12,74	68,28 \pm 12,87	66,66 \pm 12,96	0,3
Erkek cinsiyet (%)	26 (81,3)	11 (78,6)	15 (83,3)	1
Ortalama VKİ SS (kg/m ²)	26,9 \pm 4,05	28,07 \pm 4,35	25,3 \pm 3,17	0,145
ASA skoru				0,169
1 (n)	6	3	3	
2 (n)	22	11	11	
3 (n)	4	0	4	
Sigara içme durumu n (%)	11 (34,4)	5 (35,7)	6 (33,3)	0,59
İntravezikal MMC, n (%)	11 (35,5)	6 (42,9)	5 (29,4)	0,47
Ortalama takip süresi (ay) SS		16,71 \pm 17,33	18,5 \pm 23,04	0,81
Tümör rekürrensi				
1. yıl rekürrens n (%)	16 (50)	6 (42,9)	10 (55,6)	0,72
2. yıl rekürrens n (%)	26 (81,3)	11(78,6)	15 (83,3)	0,54

VKİ: Vücut kitle endeksi, MMC: Mitomisin C, SS: Standart Sapma

Tablo 2. Tek değişkenli cox regresyon modeli ile rekürrensi etkileyen risk faktörlerinin analizi

	Tek değişkenli analiz	
	HR (%95 CI)	p değeri
Yaş	1,019 (0,965-1,077)	0,491
Cinsiyet	0,278 (0,020-3,813)	0,338
VKİ	1,060 (0,824-1,364)	0,648
Sigara içme durumu	0,103 (0,020-0,520)	0,006
Tümör çapı $>1,0$ cm	1,135 (0,338-3,811)	0,838
İntravezikal MMC	4,264 (1,026-17,727)	0,046

VKİ: Vücut kitle endeksi, MMC: Mitomisin C



Şekil 1. Gruplar arasında rekürrens süresi

Tartışma

EORTC risk tabloları KİOMK risk belirlemede en sık kullanılan tahmin modellerinden biridir [11]. Bu tablolara göre, yeni teşhis edilen düşük dereceli primer, soliter, patolojik evresi Ta tümörler için birinci yıl rekürrens oranı %14 (%95 CI 10-19) olarak belirlenmiş olup bizim çalışmamızda %50 oranında bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının düşüklüğü nedeni ile oluşmuş olabilir. Gofrit ve ark.'nın [6] yaptığı çalışmada, düşük riskli mesane kanseri hastalık grubunda homojenlik olmadığı ve tümör çapının 1 cm altında olan hastalarda nüks riskinin daha az olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle bu hasta grubu çok düşük riskli mesane kanseri grubu olarak nitelendirilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda, düşük riskli mesane kanseri nedeni ile TURMT uygulanan hastalar tümör büyüklüğüne göre sınıflandırılarak bu öngörünün doğruluğu araştırılmıştır. Yapılan Kaplan-Meier analizi sonucuna göre literatürden farklı olarak tümör boyutu ≤ 1 cm ve > 1 cm iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Bu durum az hasta sayısına bağlı olabileceği gibi sigara içme durumu, intravezikal MMC uygulamasındaki heterojeniteye de bağlı olabilir.

Mesane kanseri nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Çevresel faktörler arasında sigara içiciliği mesane kanseri oluşumunda en sık rastlanan risk faktörü olarak bilinmektedir. Çalışmalarda 4 kata kadar riski arttırdığı izlenmiştir [12]. Bir risk faktörü olarak sigaranın, sadece mesane kanseri gelişiminde değil hastalığın tekrarlamasında ve ilerlemesinde de etken olduğu belirlenmiştir [13]. Literatürdeki çalışmalarda sigara risk faktörünün hastalığın tekrarlamasına ve ilerlemesi üzerine yapılmış olup, neden sonuç ilişkisi arasında yüksek oranda bağlantı izlenmiştir [14]. Ancak sigara içiciliği süresi ile mesane kanserinin tanı sırasındaki klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı çok fazla değildir. Sigara içmenin mesane kanseri üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada, sigara içmenin evre ve grade yüksekliği ile kuvvetli ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [14]. Sigara içme

süresi yılda 30 paketten fazla olan hastalarda mesane kanserinin tanı anında daha agresif patolojik özelliklere sahip olduğu izlenmiştir [15]. Bizim çalışmamızda her iki grupta da sigara içen kişi sayısı oranları birbirine benzer olup, sonuç etkilerinin eşit olması beklenmekle birlikte, çalışmanın eksiği olarak sigara içme süreleri ve miktarı ile ilgili bilgiler değerlendirmeye alınmamıştır. Bununla birlikte tek değişkenli analizde sigara içmenin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Intravezikal kemoterapinin mesane kanseri ilerlemesinin engellenmesinde anlamlı bir rolü olmadığı bilinmekle birlikte nüksün önlenmesinde katkısı olduğu bilinmektedir. İntravezikal 'Bacillus Calmette Guèrin (BCG) ve MMC kullanımının karşılaştırıldığı 9 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz sonucuna göre kansere özgü ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte, BCG başlangıç ve idame kullanımının sonuçlar açısından daha üstün olduğu izlenmiştir [16]. Bizim klinik çalışmamızda intravezikal MMC uygulanmasının tek değişkenli analizde sınırdan anlamlı farklılık izlendiği belirlenmiştir.

Mevcut Ulusal Kansere kapsamlı ağ (NCCN) kılavuzları, düşük dereceli mesane kanseri takibinde ilk yıl için üçer aylık sonrasında beş yıla kadar yıllık sistoskopi takipleri önerir. Buna ek olarak Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, sistoskopinin hasta tarafından istenmediği durumlarda ultrason kullanımının zayıf bir öneri olduğunu belirtmiştir. Biz de hastalarımızı seçerken belirtilen öneriler doğrultusunda kontrol sistoskopi takibi olan hastaları değerlendirmeye aldık ve sadece ultrason ile takip edilen hastaları değerlendirme dışı bıraktık.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Hasta sayısının az olması, değişken sayısının fazlalığı, geriye dönük bir çalışma tasarımına sahip olması bu çalışmayı sınırlandıran etmenlerdir. Ayrıca tümör boyutu görsel tahmini, hesaplamanın nicel olmasına sebep olmuştur ve durum farklı gözlemciler tarafından farklı boyutlarda hesaplanabilir.

Sonuç olarak, çok düşük riskli grup ile düşük riskli grup arasında nüks açısından fark izlenmemektedir. Düşük riskli KİOMK hastalarında çok düşük risk grubun tanımlaması için prospektif, randomize, nitel ölçümlerin kullanıldığı, heterojenitenin azaltıldığı, çok

merkezli, geniş hasta sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cumberbatch MGK, Noon, AP. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8:5-11. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00345-018-2286-7>
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.062>
3. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
5. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76:639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
6. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. 'Very-low-risk' bladder tumours-a new entity? *BJU Int* 2018;121:627-631. <https://doi.org/10.1111/bju.14108>
7. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancer. *Eur Urol* 2018;73:560-569 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.018>
8. D'Amico VA, Sole GM, Jha AK, Anderson JA, Bryan RT. Prediction of histological stage based on cystoscopic appearances of newly diagnosed bladder tumours *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98:547-551. <https://dx.doi.org/10.1308%2Frcsann.2016.0246>
9. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-1448. <https://doi.org/10.1097/00000478-199812000-00001>
10. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part b: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70:106-119. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
11. Busato Júnior WF, Almeida GL, Ribas CA, Ribas Filho JM, De Cobelli O. EORTC risk model to predict progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: is it safe to use in clinical practice? *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:176-182. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.09.005>

12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011;17;306:737-745. [https://doi: 10.1001/jama.2011.1142](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142)
13. Van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol 2016;45:857-870. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044>
14. Chen CH, Shun CT, Huang KH, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. BJU Int 2007;100:281-286. [https://doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x)
15. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, et al. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. Urology 2015;86:968-972. [https://doi: 10.1016/j.urology.2015.05.040](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.05.040)
16. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data metaanalysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247-56. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>

Etik onayı: Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06/05/2020 tarih ve 60116787-020/28606 sayılı toplantısı ile onay almıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış/kurgulamışlardır. S.Ç., A.M., Y.Ö., A.B. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemiş/düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.Ç., A.M., Y.Ö. yapmış/yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Ç., A.M., Y.Ö. tarafından yazılmış, S.Ç., A.M., Y.Ö., A.B. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Bariatrik cerrahi sonrası akut dönem vücut kompozisyon değişimlerinin cinsiyet ve anatomik bölgeye göre değerlendirilmesi

Evaluation of body composition changes after bariatric surgery according to gender and anatomical region

Mustafa Atabey, Muhammed Raşid Aykota, Sevda Yılmaz

Gönderilme tarihi: 26.05.2020

Kabul tarihi: 29.06.2020

Özet

Amaç: Bariatrik cerrahi (BC) akut kilo kaybına neden olur, ancak vücut kompozisyonundaki postoperatif erken dönem değişiklikler üzerindeki etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmada, Mini gastrik bypas (MGB) ve Sleeve gastrektomi (SG) sonrası ilk aydaki vücut kompozisyon değişiklikleri cinsiyet ve anatomik bölgeye göre incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: MGB ve SG öncesi ve postoperatif 1 ay sonra 100 morbid obez hastada (70 kadın, 30 erkek) vücut kompozisyonu (üst ekstremité, alt ekstremité, gövde kas ve yağ oranları) ayrıca tüm vücut yağ doku ve yağsız doku kütlesi Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA) teknolojisi kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: MGB sonrası kadın ve erkeklerde hem tüm vücut yağ kütlesinde ($p=0,071$) hem de yağsız doku kütlesinde ($p=0,781$) azalma gerçekleşmiştir. Ayrıca MGB sonrası tüm gruplarda kas kütle kaybı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak SG sonrası kadınlarda anlamlı yağ doku kaybı oluşurken ($p=0,014$) erkeklerde yağsız doku kütlesinde ($p=0,029$) ve üst ekstremité kas kütlesinde ($p=0,001$) anlamlı azalma tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamız bariatrik cerrahinin akut kilo kaybına neden olduğunu ve hem tüm vücut yağ kütlesi hem de yağsız doku kütlesinin etkilendiğini ve bazı anatomik bölgelerde kas kaybının yağ kaybindan daha yüksek olduğunu açıkça göstermektedir. Bariatrik cerrahi sonrası akut dönemde vücut kompozisyonundaki değişimlerin cinsiyet ve yapılan cerrahi prosedüre göre farklılıklar içerebileceği bulunmuştur. Kas kütle kaybının uzun vadede zararlı sonuçları olabileceğinden, bariatrik cerrahi sonrası beslenme stratejilerinin mümkün olan en kısa sürede belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mini gastrik bypas, sleeve gastrektomi, vücut kompozisyonu, yağ doku kütlesi, yağsız doku kütlesi.

Atabey M, Aykota MR, Yılmaz S. Bariatrik cerrahi sonrası akut dönem vücut kompozisyon değişimlerinin cinsiyet ve anatomik bölgeye göre değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:665-675.

Abstrat

Purpose: Bariatric surgery induces acute weight loss, but there is insufficient information about its effect on postoperative early changes in body composition (BC). In this study, BC changes in the first month after Mini gastric bypass (MGB) and Sleeve gastrectomy (SG) were examined according to gender and anatomical region.

Materials and methods: Body composition changes in 100 morbidly obese patients (70 women, 30 men) after MGB and SG were measured using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) technology.

Results: After MGB, both men and women had a reduction in both their body fat ($p=0.071$) and lean tissue mass ($p=0.781$). In addition, muscle mass loss was not statistically significant in all groups after MGB. However, after SG, significant fat tissue loss occurred in women ($p=0.014$), whereas in men, there was a significant decrease in lean tissue mass ($p=0.029$) and upper limb muscle mass ($p=0.001$).

Conclusion: Our study clearly shows that bariatric surgery induces acute weight loss and that both whole-body fat and lean tissue mass are affected, and muscle loss in some anatomical regions is higher than fat loss. It has been found that changes in body composition in the early period after bariatric surgery may include differences according to gender and surgical procedure. Since muscle mass loss can have harmful consequences in the long term, nutritional strategies should be determined as soon as possible after bariatric surgery.

Key words: Mini gastric bypass, sleeve gastrectomy, body composition, fat mass, lean tissue mass.

Atabey M, Aykota MR, Yılmaz S. Evaluation of body composition changes after bariatric surgery according to gender and anatomical region. Pam Med J 2020;13:665-675.

Mustafa Atabey, Dr. Öğr. Üye. Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye, e-posta: atabey21@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9226-4358)

Muhammed Raşid Aykota, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: muhammedaykota@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1862-6186) (Sorumlu Yazar)

Sevda Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: syilmaz_md@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1309-0805)

Giriş

Obezite, hem çocukluk hem de erişkinlik çağında cinsiyet ayrımı yapmaksızın insanları etkileyen ulusal bir salgın haline gelmiştir [1]. Obezite prevalansı 2017-2018'de %42,4 idi. 1999-2000'den 2017-2018'e kadar, yetişkinlerde hem obezite hem de ciddi obezite prevalansı artmıştır [2]. Obezitenin ayrıca hipertansiyon, uyku apnesi, diyabet ve hatta kanser gibi birçok hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sonuç olarak, obezite önlenebilir ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Özellikle morbid obezite için, bariatrik cerrahi kanıtlanmış tek etkili ve sürdürülebilir tedavi seçeneğidir [3]. En sık uygulanan bariatrik cerrahi prosedürlerinden Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB) ve sleeve gastrektomi (SG) ve mini-gastrik bypass (MGB) sonuçları daha öne çok kez karşılaştırılmıştır. Kilo kaybı ve komorbiditelerin iyileşmesi açısından hangi cerrahi tekniğin daha üstün olduğuna dair fazla kanıt yoktur [4]. Ayrıca, bariatrik cerrahi yöntemlerinin konvansiyonel tedavi yöntemlerine göre daha uzun süreli sağkalım sağladığı gösterilmiştir [5]. Son yıllarda sleeve gastrektomi, etkin kilo kaybı sağlama, düşük komplikasyon riskleri ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tüm dünyada sıklıkla uygulanan bariatrik cerrahi prosedür haline gelmiştir [6, 7]. RYGB yöntemi daha fazla invaziv olmasına rağmen, SG ve MGB prosedürlerine göre daha etkin klinik sonuçlar elde edilmiştir [8]. Bununla birlikte, bu üç prosedürün obezite ile ilişkili komorbiditeler üzerine etkinliğini ve yönetimini karşılaştıran randomize kontrollü klinik çalışmalar yoktur [9]. Tüm avantajlarına rağmen, bariatrik cerrahinin komplikasyonları vardır; bunlar hem hastaya hem de yapılan cerrahi prosedüre bağlı olabilir [10]. Aslında, bariatrik cerrahi prosedürleri arasında sağkalım faydaları ve azalmış mortalite oranları açısından hiçbiri "ideal" bir seçenek değildir [11]. Mini-gastrik bypass olarak tanımlanan yeni gastric bypass prosedürleri geliştirilmiştir. Teknik olarak daha basit olması, daha kısa ameliyat süresi ve daha az sayıda anastomoz ve düşük kaçak riski gibi bazı avantajlara ek olarak, bu teknik etkin kilo kaybı sağlar ayrıca morbidite ve mortalite oranlarında önemli bir azalmaya yol açar [12, 13].

Morbid obezite (Sınıf III obezite), vücut kitle indeksinin (VKİ) 40 kg/m^2 üzerinde olmasıdır ve dünyada 25 ila 40 yaş arasında obez

olmayanlara kıyasla en yüksek mortalite oranına sahip hastalıklardan biri olarak kabul edilir [14]. Günümüzde bariatrik cerrahi prosedürleri, sınıf III obeziteyi kontrol etmenin en etkili yolu olarak kabul edilmektedir. BC faydaları, uzun süreli kilo kaybı, aşırı kiloya bağlı yandaş hastalıklardan kurtulma, yaşam kalitesinde iyileşme ve sağlık hizmetlerinin maliyetini düşürmesidir [15]. VKİ obezite şiddetini sınıflandırmak ve cerrahi etkinliği değerlendirmek için yararlı bir indekstir, fakat bu indeks tüm vücut yağ kütlesi (FM, fatt mass) ve yağsız doku kütlesindeki (LTM, lean tissue mass) değişiklikleri yansıtmaz [16]. Bariatrik cerrahi sonrası erken dönemde vücut kompozisyon değişiklikleri üzerine yapılmış çalışmalar genellikle postoperatif 1. yıldan sonra yapılmıştır. Kilo veriminin hızlı olduğu ve vücut kompozisyonlarındaki değişikliklerin fazla olduğu postoperatif 1. ayda yapılmış çok fazla çalışma yoktur [17]. SG ve RYGB sonrası 1. ayda FM ve LTM değişikliklerini gösteren çalışmalar vardır [18, 19]. MGB ve LSG'nin vücut kompozisyonu değişiklikleri üzerindeki akut etkileri, postoperatif tıbbi bakımı iyileştirmeye yardımcı olabilir ve FM ve LTM deki değişikliklere göre yeni stratejilere ilham verebilir.

Bu çalışmanın amacı, MGB ve SG'den bir ay sonra vücut kompozisyonu değişikliklerini cinsiyet ve anatomik bölgeye göre (üst ekstremité, alt ekstremité ve gövde) yağ ve kas dağılımlarını belirlemek ayrıca her iki cerrahi prosedürün 1. ay % EWL (Excess Weight Loss) ve VKİ değişimlerini kıyaslamaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışma retrospektif olarak kayıtların taranmasıyla elde edilen verilerden planlanmıştır. İki ayrı merkezde gerçekleştirilen SG ve MGB operasyonları çalışmaya dahil edildi. Çalışmayı yürütmek için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi. Bu retrospektif çalışmada, Haziran 2014 ile Ekim 2019 arasında iki cerrahi farklı hastanede gerçekleştirilen SG (n=50) ve MGB (n=50) uygulanan 20 ila 72 yaş (38,82 (SS=11,77)) arası toplam 100 hasta (70 kadın, 30 erkek) değerlendirildi. VKİ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ veya VKİ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ve kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, uyku apne sendromu veya tip 2 diyabet gibi en az bir ciddi komorbiditesi olan

hastalar operasyon kriteri olarak belirlendi. Tüm hastalar preoperatif ve postoperatif 1. ayda aynı kurumda değerlendirildi. Bu takip süresi boyunca her hastaya aynı beslenme uzmanı tarafından benzer beslenme diyetleri ve fiziksel aktiviteler önerildi.

Preoperatif değerlendirme

Bağımsız değişkenler yaş, cinsiyet, başlangıç ağırlığı ve VKİ, vücut kompozisyonu [üst ekstremité, alt ekstremité, gövde kas kütlesi (kg) ve yağ kütlesi (kg)] vücut kompozisyonu analizörü Tanita BC-418 ve MC-580 (Tanita Corp., Tokyo, Japonya) ile ameliyat öncesi ölçüldü. Aynı ölçümler ameliyat sonrası 1. ayda tekrar yapıldı. Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hipotiroidizm, uyku apnesi, hiperlipidemi gibi komorbiditeler değerlendirildi.

Kilo kaybı sonuçları, aşırı kilo kaybının yüzdesi (% EWL) ve VKİ'daki değişiklikler olarak kaydedildi. VKİ: kg/m² olarak hesaplandı. % EWL şu şekilde hesaplandı: [(preoperatif kilo (kg)-güncel kilo (kg))/preoperatif kilo (kg)-ideal kilo(kg)] *100

İdeal kilo Devine formülüne göre kadınlarda ve erkeklerde ayrı ayrı hesaplandı.

Cerrahi teknik

MGB uygulanan tüm hastalar için 15-18 cm uzunluğunda gastrik poş oluşturuldu ve Treitz ligamentinden 100-280 cm uzakta yanyana (45 mm) loop gastrojejunostomi yapıldı. Biliopankreatik barsak uzunluğu hastanın yaş ve preoperatif VKİ'ne göre ayarlandı. Mide poşunun arka duvarına longitudinal gastrojejunostomi yapıldı ve enterostomi açıklığı 2,0 polydioxanone (PDS) ile kapatıldı.

SG ameliyatları tek cerrah tarafından tek merkezde gerçekleştirildi. Genel anestezi altında French pozisyonunda ameliyata başlandı. Optik trokar ile batın içine girildi. Karaciğer sol lobu Nathanson ekartör yardımı ile eleve edildi. Toplamda 6 trokar kullanıldı. Gastrokolik ligaman mide büyük kurvaturundan his açısında kadar Ligasure 5 mm (Covidien, Mans-field, MA) ile diseke edildi. Anestezist tarafından 38-Fr gastric kalibrasyon tüpü orogastrik yoldan yerleştirildi. Pilordan yaklaşık 3 cm mesafenden ilk stapler yerleştirildi. Mide antrum kısmında laparoscopic Endo GIA ultra stapler (Covidien) siyah kartuş

(60mm Tri-Staple) kullanılarak transekte edildi. Midenin geri kalan kısımları doku kalınlığına göre stapler ayarlaması yapılarak rezeksiyon tamamlandı. Sonrasında tüm stapler hattı 3,0 V-Loc suture (Covidien) ile kanama ve kaçak kontrolü için inverté edilerek kapatıldı. Metilen mavisi ile intraoperatif kaçak testi yapıldı. Rutin olarak dren kullanılmadı. Postoperatif 1. günde skopi eşliğinde kaçak testi yapıldıktan sonra sıvı gıda ile oral alıma başlandı. Taburculuk sonrası iki hafta düşük molekül ağırlıklı heparin subkutan devam edildi.

Postoperatif değerlendirme

Tüm hastalara taburculuk sonrası reçete edilen mide koruyucu ve safra taşı oluşumu önleyici ilaç, günlük multivitamin ve mineral takviyesi de dahil olmak üzere rutin öneri protokolleri uygulandı. Hastalara 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda takip önerildi. Bu kontrollerde vücut kompozisyonu analizörü ile ölçümleri yapıldı.

Statistical analysis

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerlerinin çıkarılmasında betimsel istatistikler kullanılmıştır. Ayrıca ameliyat türleri ile vücut kompozisyonlarının karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Tablo 1'de çalışmaya katılan 100 (50 hasta MGB, 50 hasta SG) hastanın (kadın %70 n=70, erkek %30 n=30) preoperatif sosyodemografik dağılımları yer almaktadır. Hastaların genel yaş ortalaması 38,82 (SS=11,77), genel boy ortalaması 164,55 (SS=10,58) cm, genel kilo ortalamaları ise 124,18 (SS=24,4) kg ve genel VKİ ortalaması 54,20 (SS=59,20) kg/m² olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi MGB ve SG sonrası 1. ay % EWL (Excess Weight Loss, fazla kilo kaybı yüzdesi) değerleri karşılaştırılmıştır. MGB ve SG 1. ay % EWL değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,940$).

Tablo 1. Hastalara ait preoperatif sosyodemografik bilgiler

Değişken (Kategorik)	n	%
Ameliyat Türü		
MGB	50	50,0
SG	50	50,0
Toplam	100	100,0
Cinsiyet		
Kadın	70	70,0
Erkek	30	30,0
Toplam	100	100,0
Değişken (Sayısal)	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	38,82	11,77
Boy	164,55	10,58
Kilo	124,18	24,84
VKİ	54,20	59,20

Tablo 2. MGB ve SG 1. ay % EWL karşılaştırması

	MGB	SG	p
%EWL	25,26±12,73	25,10±8,37	0,940

%EWL: (preoperatif kilo-güncel kilo) / (preoperatif kilo-ideal kilo)* 100

Tablo 3'de SG öncesi ve sonrası vücut kompozisyonlarının karşılaştırılmasına ait sonuçlar görülmektedir. SG sonrası 1. ayda ortalama kilo 119,60±22,81 kg'dan 105,46±20,68 kg'a düşmüştür ve istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Aynı şekilde SG sonrası 1. ayda VKİ değerleri 44,62±6,68 kg/m²'den 39,23±6,43 kg/m²'ye düşmüştür ve istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). SG sonrası 1. ayda üst ekstremitte yağ kütlesi hem kadınlarda (7,63±3,01 kg'dan 5,86±2,21 kg'a) hem de erkeklerde (6,22±1,35 kg'dan 3,92±1,11 kg'a) anlamlı şekilde azalmıştır ($p=0,002$; $p<0,001$ sırasıyla). Kadınlarda alt ekstremitte ve gövde yağ kütlesi anlamlı şekilde azalırken ($p=0,004$, $p=0,039$ sırasıyla) erkeklerin alt ekstremitte ve gövde yağ kütlesindeki azalma istatistiksel anlamlı değildir ($p=0,175$, $p=0,154$ sırasıyla).

SG sonrası hem kadınlarda hem de erkeklerde üst ekstremitte kas kütlesinde anlamlı şekilde azalma saptanırken ($p=0,018$, $p=0,027$), alt ekstremitte ve gövde kas kütlesindeki azalma anlamlı değildir. Kadınlarda tüm vücut yağ kütlesinde anlamlı azalma saptanırken ($p=0,014$) erkeklerdeki azalma istatistiksel anlamlı değildir ($p=0,129$). Erkeklerin tüm vücut yağsız kütlesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken kadınlardaki tüm vücut yağsız

kütlesindeki azalma anlamlı değildir ($p=0,029$, $p=0,117$ sırasıyla).

Tablo 4'te MGB sonrası preop ve 1. ay vücut kompozisyonlarının karşılaştırılmasına ait sonuçlar görülmektedir. MGB sonrası kilo kaybı ve VKİ değişimlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,013$, $p=0,001$ sırasıyla). MGB sonrası 1. ayda kadınlarda üst ekstremitte ve gövde yağ kütlesinde anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,044$, $p=0,015$ sırasıyla) fakat alt ekstremitte yağ kütlesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,194$). Erkeklerde MGB sonrası 1. ayda üst ekstremitte, alt ekstremitte ve gövde yağ kütlesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,221$, $p=0,191$, $p=0,771$ sırasıyla). MGB sonrası hem kadınlarda hem de erkeklerde üst ekstremitte, alt ekstremitte ve gövde kas kütlesinde azalma saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aynı şekilde kadın ve erkeklerde tüm vücut yağ kütlesi ve tüm vücut yağsız kütledeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 5'te MGB ve SG ameliyatlarında preoperatif ve postoperatif 1. ay sonrası vücut kompozisyonlarındaki % fark karşılaştırılmasına ait sonuçlar görülmektedir. SG sonrası üst ve alt ekstremitte yağ kütlesindeki % fark MGB ye

Tablo 4. MGB öncesi ve sonrası vücut kompozisyonlarının karşılaştırılması

	Tüm grup		Kadın		Erkek		P	1. ay	P	1. ay	P
	Preop	1. ay	Preop	p	Preop	1. ay					
Kilo	128,86±26,16	115,59±25,90	120,02±19,77	0,013*	148,90±28,39	106,79±19,93	0,010*	135,53±27,37	0,245		
VKİ	47,02±6,93	42,06±7,23	46,51±7,05	0,001*	48,16±6,74	41,30±7,39	0,004*	43,78±5,78	0,054		
%EWL		25,26±12,73									
Yağ (kg)											
Üst ekstremitte	14,09±7,85	11,47±7,16	12,95±6,01	0,088	16,67±10,78	10,72±6,39	0,044*	13,18±8,68	0,221		
Alt ekstremitte	21,28±8,24	18,53±7,19	20,86±7,65	0,081	22,24±9,67	18,88±7,69	0,194	17,74±6,07	0,191		
Gövde	26,72±5,96	23,87±6,47	26,42±6,01	0,026*	27,40±5,80	22,55±6,53	0,015*	26,87±5,40	0,771		
Kas (kg)											
Üst ekstremitte	7,66±3,00	6,92±1,99	6,82±2,97	0,153	9,58±2,10	6,02±1,13	0,074	8,97±2,04	0,329		
Alt ekstremitte	20,63±5,52	20,00±5,48	18,21±4,17	0,573	26,11±4,15	18,30±4,07	0,773	23,86±6,39	0,229		
Gövde	31,81±7,00	30,88±6,34	28,76±4,94	0,492	38,74±6,03	28,47±5,24	0,773	36,34±5,23	0,171		
FM	59,87±15,79	53,88±16,70	57,02±13,92	0,071	66,32±18,26	52,15±16,19	0,132	57,79±17,73	0,141		
LTM	58,57±13,91	57,81±13,03	51,57±7,90	0,781	74,43±11,30	52,80±10,00	0,912	69,17±12,12	0,152		

*p<0,05 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U test

Tablo 5. MGB ve SG Preoperatif ve postoperatif 1. ay vücut kompozisyonlarında % fark karşılaştırılması

	Tüm grup			Kadın			Erkek		
	MGB	SG	P	MGB	SG	P	MGB	SG	P
Yağ (kg)	Fark %	Fark %		Fark %	Fark %		Fark %	Fark %	
Üst ekstremite	19,36±18,52	26,08±14,29	0,046*	19,78±21,41	22,20±11,50	0,503	18,42±9,68	36,07±16,09	0,004*
Alt ekstremite	12,49±14,13	18,41±8,83	0,012*	9,90±14,14	16,76±7,13	0,027*	19,02±13,57	22,24±10,74	0,315
Gövde	12,53±12,15	13,12±7,50	0,077	15,44±12,84	12,23±7,60	0,832	8,22±12,34	15,40±6,99	0,010*
Kas (kg)									
Üst ekstremite	7,36±10,84	9,74±5,94	0,020*	8,06±12,95	9,97±6,71	0,194	5,98±3,99	9,16±3,36	0,032*
Alt ekstremite	3,93±14,73	6,36±6,78	0,774	2,34±9,92	5,03±3,02	0,852	8,21±23,18	9,79±11,46	0,783
Gövde	2,85±9,44	3,75±2,61	0,109	0,69±10,77	3,81±2,84	0,597	5,90±3,51	3,61±1,98	0,036*
FM (kg)	14,18±10,48	14,90±14,25	0,026*	14,83±12,05	15,62±6,21	0,228	12,70±5,58	13,07±25,62	0,032*
LTM (kg)	3,43±9,07	5,33±3,07	0,722	1,90±9,30	4,88±2,64	0,810	75,96±8,80	75,88±6,98	0,485

*p<0,05 düzeyinde anlamlı; **p<0,001 düzeyinde anlamlı; Mann Whitney U test

göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazladır. ($p=0,046$, $p=0,012$ sırasıyla). SG sonrası üst ekstremite kas kütlesi kaybı yüzdesi MGB ye göre anlamlı fazladır ($p=0,020$). SG sonrası tüm vücut yağ kütle (FM) kaybı yüzdesi MGB ye göre anlamlı şekilde fazladır ($p=0,026$). Kadınlarda SG sonrası MGB'ye göre alt ekstremite yağ kütle kaybı yüzdesi anlamlı ölçüde fazladır ($p=0,027$). Erkeklerde SG sonrası MGB'ye göre üst ekstremite ve gövde yağ kütle kaybı yüzdesi anlamlı ölçüde fazladır ($p=0,004$, $p=0,010$ sırasıyla). Erkeklerde SG sonrası MGB'ye göre üst ekstremite kas kütle kaybı yüzdesi anlamlı ölçüde fazla iken ($p=0,032$) MGB'de gövde kas kütle kaybı yüzdesi anlamlı ölçüde daha fazladır ($p=0,036$). Erkeklerde SG sonrası tüm vücut yağ kütle (FM) kaybı yüzdesi MGB'ye göre anlamlı ölçüde fazladır ($p=0,032$).

Tartışma

Obezite ve ilişkili komorbiditeler sağlık alanında olduğu kadar global ekonomi açısından da son yıllarda karşımıza çıkan en önemli sorunlarından birini teşkil etmektedir [20, 21]. Obezite ve tip 2 diyabet prevalansı hastalardaki beklenen yaşam süresini azaltmakla birlikte sağlık harcamalarını da önemli ölçüde arttırmaktadır [22, 23]. Obezite cerrahisi, obezite ve ilgili hastalıkları kalıcı olarak tedavi edebilen tek tedavi seçeneğidir [24, 25]. Çeşitli obezite cerrahisi prosedürleri arasında RYGB ve sleeve gastrektomi en sık kullanılan prosedürlerdir [24, 26]. Restriktif ve malabsorptif yöntemler arasında RYGB kilo verme ve tip 2 diyabetin tedavisi açısından sleeve gastrektomiye göre daha iyi sonuçlar vermektedir [27, 28]. Ancak RYGB, sleeve gastrektomiye göre basitlik ve uygulanabilirlik açısından daha alt sıralarda kalmaktadır [29, 30]. Bu nedenle MGB, operasyon süresinin kısalığı, minimal perioperatif komplikasyon oranları, düşük mortalite oranları ve günlük yaşama hızlı geri dönüş oranlarını nedeniyle son zamanlarda artan oranda tercih edilen bariatrik prosedür haline gelmiştir [31].

BC'den 1 ay sonra akut kilo kaybının sadece vücut yağ kütlesi kaybindan değil, aynı zamanda yağsız doku kütlesi kaybindan da kaynaklandığını açıkça göstermektedir ve ayrıca vücut kompozisyonu değişikliğinin cinsiyet ve anatomik bölgeden etkilenebileceğini göstermiştir. MGB ve SG'den bir ay sonra, daha önce bildirilen verilerle uyumlu bir % EWL bulduk

(%25, $26\pm 12,73$, %25, $10\pm 8,37$ sırasıyla) [32]. Bu veriler MGB ve SG sonrası akut kilo kaybını doğrular. Ayrıca çalışmamızda her iki cerrahi prosedür sonrası 1. ayda tüm vücut yağ kütlesi ve yağsız kütlede yaklaşık %14 ile %5 civarında akut tüm vücut kompozisyonu değişikliği tespit ettik. Tüm vücut yağ kütle kaybı SG sonrasında daha fazladır. Fakat aynı şekilde yağsız doku kütlesi kaybı da SG sonrası MGB'ye göre daha fazladır. Bunun sebebi restriktif bir prosedür olan SG'de akut dönemde protein alımı yetersizliğine bağlı kas kaybı olabileceğini düşündük.

Çalışmamız, anatomik bölgeye göre LTM ve FM'deki farklılıkları ayrıntılı olarak araştırmak için tasarlanmıştır. LTM ve FM'deki değişimleri anatomik bölgelere göre değişimlerini kıyasladık. Bu değişimlerin önemi, esas olarak gövdede ve karın bölgesinde biriken yağ dokunun metabolik ve kardiyovasküler sonuçları klinik öneme sahip olabilir. Çünkü gövde yağ kütlesi başlangıçta toplam FM'nin yarısından fazlasını temsil etmektedir [33].

Bizim çalışmamızda SG sonrası hem kadınlarda hem de erkeklerde LTM kaybı oluşmaktadır. Özellikle erkeklerde LTM kaybı kadınlara göre daha anlamlıdır. Anatomik bölgeye göre bakılacak olursa erkeklerde SG sonrası üst ekstremitede kas kaybı ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda da SG sonrası akut dönemde kas kaybı daha çok üst ekstremitede ortaya çıkmaktadır. LTM'deki azalma, postoperatif erken dönemde katı gıda alımında zorlanma, protein takviyesi ürünlerinin yetersiz kullanımı veya intolerasyonu nedeniyle oluşabilmektedir ve bu durum kas kütlesi katabolizmasına yol açabilmektedir [34].

MGB sonrası hem kadınlarda hem de erkeklerde FM ve LTM'de azalma görülmüştür ancak anlamlı değildir. İlginç bir şekilde tüm vücut anatomik bölgelerinde anlamlı kas kaybı oluşmamıştır. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre MGB sonrası akut dönemde kas kütle kaybının SG ye kıyasla daha az olmasının sebebi ise MGB'nin katı gıda ve protein alımına daha kolay adaptasyon sağladığı düşünülebilir. Toplam günlük kalori alımında (3 ayda %75) ve düşük protein alımında (3 ayda %78,5) şiddetli azalma LTM kaybının ana sebepleridir [35].

Moize ve ark. [36] bariatrik cerrahi sonrası 4 ve 12 ay sonra en az 60 g/gün veya 1,1 g/kg ideal ağırlık/gün protein alımının, LTM'nin daha

iyi korunması ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Sonuçlarımızda göze çarpan LTM kaybı akut dönemde meydana geldiğinden dolayı protein takviyesinin ilk aylardan itibaren önerilmesi gerekmektedir. Bu duruma paralel olarak son yıllarda yapılan çalışmalar postoperatif protein takviyesinin tüm vücut yağ kütlelerinde azalmayı kolaylaştırdığını ve yağsız kütle kaybını azalttığını göstermiştir [37].

Çalışmamızın dikkat edilmesi gereken bazı kısıtlı yönleri mevcuttur. Özellikle kısıtlı hasta sayısı ve cinsiyet dağılımı orantısızdır. Kadınların oranı erkeklerden fazladır. Bunun sebebi ise kadınlarda morbid obezite ve bariatrik cerrahi başvuruları erkeklerden daha yüksektir. Ayrıca anatomik bölgelere göre kas ve yağ dağılımları değerlendirilmiştir fakat subkutan ve viseral yağ doku ölçümlerinin yapılmaması çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biridir. Son olarak kan parametrelerinin, adipokinlerin ve obezite ile ilişkili hormonal değerlerin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın sınırlı olmasına sebep olmuştur. Daha fazla hasta sayısı ile en azından ideal kilo kaybına ulaşına dek postoperatif uzun takip sürelerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçlarımız bariatrik cerrahinin akut kilo kaybına neden olduğunu ve hem tüm vücut yağ kütleleri hem de yağsız doku kütlelerinin etkilendiğini ve bazı anatomik bölgelerde kas kaybının yağ kaybından daha yüksek olduğunu açıkça göstermektedir. Kas kütle kaybının uzun vadede zararlı sonuçları olabileceğinden, bariatrik cerrahi sonrası beslenme stratejilerinin mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekliliğidir. Bariatrik cerrahi sonrası akut dönemde vücut kompozisyonundaki değişimlerin cinsiyet ve yapılan cerrahi prosedüre göre farklılıklar içerebileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)

2. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. 2020:8. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>. Accepted October 2017
3. Lancaster RT, Hutter MM. Bands and bypasses: 30-day morbidity and mortality of bariatric surgical procedures as assessed by prospective, multi-center, risk-adjusted ACS-NSQIP data. *Surg Endosc* 2008;22:2554-2563. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0074-y>
4. Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, Kalfarentzos F. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI <50 kg/m². *Obes Surg* 2011;21:1650-1656. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0479-x>
5. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
6. Buchwald H, Ikramuddin S, Dorman RB, Schone JL, Dixon JB. Management of the metabolic/bariatric surgery patient. *Am J Med* 2011;124:1099-1105. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.05.035>
7. Nocca D, Krawczykowsky D, Bomans B, et al. A prospective multicenter study of 163 sleeve gastrectomies: results at 1 and 2 years. *Obes Surg* 2008;18:560-565. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9288-7>
8. Overs SE, Freeman RA, Zarshenas N, Walton KL, Jorgensen JO. Food tolerance and gastrointestinal quality of life following three bariatric procedures: adjustable gastric banding, Roux-en-Y gastric bypass, and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2012;22:536-543. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0573-0>
9. Dogan K, Gadiot RPM, Aarts EO, et al. Effectiveness and safety of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding in morbidly obese patients: a multicenter, retrospective, matched cohort study. *Obes Surg* 2015;25:1110-1118. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1503-8>
10. Georgiadou D, Sergentanis TN, Nixon A, Diamantis T, Tsigris C, Psaltopoulou T. Efficacy and safety of laparoscopic mini gastric bypass. A systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2014;10:984-991. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.02.009>
11. Noria SF, Grantcharov T. Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *Can J Surg* 2013;56:47-57. <https://doi.org/10.1503/cjs.036111>
12. Mahawar KK, Carr WRJ, Balupuri S, Small PK. Controversy surrounding "mini" gastric bypass. *Obes Surg* 2014;24:324-333. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1090-0>

13. Mahawar KK, Jennings N, Brown J, Gupta A, Balupuri S, Small PK. "Mini" gastric bypass: systematic review of a controversial procedure. *Obes Surg* 2013;23:1890-1898. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1026-8>
14. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA* 2002;288:1758-1761. <https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1758>
15. Suter M, Giusti V. [Surgical options for obesity: results and complications]. *Rev Med Suisse* 2005;1:832-836.
16. Schiavo L, Scalera G, Pilone V, et al. A comparative study examining the impact of a protein-enriched vs normal protein postoperative diet on body composition and resting metabolic rate in obese patients after sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2017;27:881-888. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2382-y>
17. Albanopoulos K, Tsamis D, Natoudi M, Alevizos L, Zografos G, Leandros E. The impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on weight loss and obesity-associated comorbidities: the results of 3 years of follow-up. *Surg Endosc* 2016;30:699-705. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4262-2>
18. de Aquino LA, Pereira SE, de Souza Silva J, Sobrinho CJS, Ramalho A. Bariatric surgery: impact on body composition after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2012;22:195-200. <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0500-4>
19. Maïmoun L, Lefebvre P, Jaussent A, Fouillade C, Mariano-Goulart D, Nocca D. Body composition changes in the first month after sleeve gastrectomy based on gender and anatomic site. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13:780-787. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2017.01.017>
20. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60679-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60679-X)
21. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS Data Brief* 2013:1-8.
22. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-193. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.187>
23. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegón M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2007;370:1929-1938. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61696-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61696-1)
24. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004;292:1724-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
25. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002-2013. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401329>
26. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142:547-559. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00013>
27. Lee WJ, Chong K, Ser KH, et al. Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2011;146:143-148. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.326>
28. Li J, Lai D, Wu D. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy to treat morbid obesity-related comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2016;26:429-442. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1996-9>
29. Albeladi B, Bourbao Tournois C, Hutten N. Short and midterm results between laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy for the treatment of morbid obesity. *J Obes* 2013;2013:1-6. <https://doi.org/10.1155/2013/934653>
30. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg* 2006;244:741-749. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000224726.61448.1b>
31. Musella M, Milone M. Still "controversies" about the mini gastric bypass? *Obes Surg* 2014;24:643-644. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1193-2>
32. Mostafa EA, Wahab EMA, Sayed YGA, Gafar MH. Laparoscopic sleeve gastrectomy versus laparoscopic minigastric bypass in management of morbid obesity and its comorbidities. *Menoufia Med J* 2018;31:1881-1186. Available at: http://www.mmj.eg.net/temp/MenoufiaMedJ3141181-3797514_103255.pdf. Accepted August 28, 2018
33. Després J P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-887. <https://doi.org/10.1038/nature05488>
34. Friedrich AE, Damms Machado A, Meile T, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy compared to a multidisciplinary weight loss program for obesity--effects on body composition and protein status. *Obes Surg* 2013;23:1957-1965. <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1036-6>
35. Belfiore A, Cataldi M, Minichini L, et al. Short-Term changes in body composition and response to micronutrient supplementation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2015;25:2344-2351. <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1700-0>
36. Moizé V, Andreu A, Rodríguez L, et al. Protein intake and lean tissue mass retention following bariatric surgery. *Clin Nutr* 2013;32:550-555. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.11.007>

37. Schollenberger AE, Karschin J, Meile T, Küper MA, Königsrainer A, Bischoff SC. Impact of protein supplementation after bariatric surgery: a randomized controlled double-blind pilot study. *Nutrition* 2016;32:186-192. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.005>

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (60116787-020 / 29694).

Yazarların makaleye olan katkıları

M.A. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. M.R.A. materyal metod bölümünü düzenlemiştir. S.Y. verilerin değerlendirmesi ve istatistiksel analizlerini yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü M.R.A. tarafından yazılmıştır. M.A. makalenin gerekli düzenlemelerini yapmıştır. Tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamışlardır.

Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors: a retrospective analysis of 29 surgically treated patients

İntrakraniyal epidermoid tümörlerin cerrahi tedavisi: cerrahi olarak tedavi edilen 29 hastanın retrospektif analizi

Kadir Oktay, Ebru Güzel, Adnan Demirci, Özlem Nuray Sever, Vildan Kaya, Elif Akpınar, Mustafa Yıldırım, Aslan Güzel, Hakan Seçkin

Gönderilme tarihi: 05.01.2020

Kabul tarihi: 29.06.2020

Abstract

Purpose: Intracranial epidermoid tumors are benign, slow-growing, and rare tumors. Although they are located in different regions of the brain and cranium, they predominate in the cerebellopontine angle and temporal region. In the present study, clinical presentations of epidermoid tumors, their location, the surgical treatment methods used, and their outcomes were examined.

Materials and methods: Medical records of 29 patients with intracranial epidermoid tumors diagnosed between 2012 and 2019 were retrospectively reviewed.

Results: The study cohort consisted of 16 female and 13 male patients. In 16 patients, the tumors were located in the cerebellopontine angle while in 13 patients, they were located in other regions. Two of the 16 patients with tumors originating from the cerebellopontine angle had both infra and supratentorial extensions. One of these patients underwent subtotal resection in two sessions via retrosigmoid and subtemporal approaches. The tumor was excised except for the capsule that was adherent to the eloquent vascular structures. The other patient underwent gross total resection in a single session via the subtemporal approach. The other 14 cases were only infratentorial. Gross total resection was performed in 25 patients while subtotal resection was performed in 4 patients. Four patients had postoperative complications, while one patient whose tumor was adherent to the brainstem died in the postoperative period. There was no recurrence in any of the patients.

Conclusion: The main treatment strategy for intracranial epidermoid tumors should be gross total tumor resection via surgery. However, subtotal resection may be performed by allowing a capsule adherent to the eloquent neurovascular structures that may cause morbidity and mortality. The risk of tumor recurrence after a total resection is performed is very low.

Key words: Epidermoid tumor, treatment, cerebellopontine angle, complication.

Oktay K, Guzel E, Demirci A, Sever ON, Kaya V, Akpınar E, Yıldırım M, Guzel A, Seckin H. Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors: a retrospective analysis of 29 surgically treated patients. Pam Med J 2020;13:677-686.

Özet

Amaç: İntrakraniyal epidermoid tümörler iyi huylu, yavaş büyüyen ve nadir görülen tümörlerdir. Beynin ve kraniumun farklı bölgelerine görülebilmelerine rağmen, ağırlıklı olarak serebellopontin açı ve temporal bölgede yerleşirler. Bu çalışmada epidermoid tümörlerin klinik bulguları ve tümör yerleşimleri, cerrahi yöntemleri ve sonuçları incelendi.

Gereç ve yöntem: 2012-2019 yılları arasında tanı konulan intrakraniyal epidermoid tümörü bulunan 29 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Kadir Oktay, Ass. Prof. Department of Neurosurgery, Cukurova University Medicine School, Adana, Turkey, e-mail: drkadiroktay@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2420-2734) (Corresponding Author)

Ebru Güzel, MD. Department of Radiology, Gaziantep Medical Park Hospital, Gaziantep, Turkey, e-mail: drincioktay@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4357-5429)

Adnan Demirci, MD. Department of Neurosurgery, Bursa Sevket Yılmaz Training and Research Hospital, Bursa, Turkey, e-mail: koktay@cu.edu.tr (orcid.org/0000-0003-2572-4835)

Özlem Nuray Sever, Ass. Prof. Department of Oncology, Gaziantep University Medicine School, Gaziantep, Turkey, e-mail: ozlem.sever@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-1437-2486)

Vildan Kaya, Assoc. Prof. Department of Radiation Oncology, Medstar Antalya Hospital, Antalya, Turkey, e-mail: vildansimsir@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-2153-5341)

Elif Akpınar, MD. Department of Neurosurgery, Medicana Konya Hospital, Konya, Turkey, e-mail: m62683@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-2542-1345)

Mustafa Yıldırım, Assoc. Prof. Department of Oncology, Bahcesehir University Medicine School, Istanbul, Turkey, e-mail: mustafayildirim7@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-2124-1248)

Aslan Güzel, Prof. Department of Neurosurgery, Bahcesehir University Medicine School, Istanbul, Turkey, e-mail: guzel.aslan@gmail.com (orcid.org/0000-0002-1253-2472)

Hakan Seçkin, Assoc. Prof. Department of Neurosurgery, Medicana Bursa Hospital, Bursa, Turkey, e-mail: hakanseckin1@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1726-4215)

Bulgular: Çalışma grubunda 16 kadın ve 13 erkek hasta vardı. Tümörler 16 hastada serebellopontin açıda ve 13 hastada diğer bölgelerde yerleşmişti. Serebellopontin açıdan köken alan tümörleri olan 16 hastanın ikisinde hem infra hem de supratentoryal uzanım mevcuttu. Bu hastalardan birine retrosigmoid ve subtemporal yaklaşımlarla iki seansta subtotal rezeksiyon uygulandı. Tümör, belirgin vasküler yapılarla yapışan kapsülü dışında eksize edildi. Diğer hastaya ise subtemporal yaklaşımla tek seansta gros total rezeksiyon uygulandı. Diğer 14 olguda sadece infratentoryal yerleşim mevcuttu. 25 hastaya gros total rezeksiyon ve 4 hastaya subtotal rezeksiyon uygulandı. Dört hastada postoperatif komplikasyon gelişti. Tümörü beyin sapına yapışan bir hasta postoperatif dönemde kaybedildi. Hiçbir hastada nüks görülmedi.

Sonuç: İntrakraniyal epidermoid tümörlerin tedavisinin temel amacı cerrahi müdahale ile gros total tümör rezeksiyonu olmalıdır. Bununla birlikte, subtotal rezeksiyon morbidite ve mortaliteye neden olabilecek durumlarda hayati nörovasküler yapılarla yapışık kapsüller bırakılarak yapılabilir. Total rezeksiyon yapılan tümörlerin nüks riski çok düşüktür.

Anahtar kelimeler: Epidermoid tümör, tedavi, serebellopontin açığı, komplikasyon.

Oktay K, Güzel E, Demirci A, Sever ÖN, Kaya V, Akpınar E, Yıldırım M, Güzel A, Seçkin H. İntrakraniyal epidermoid tümörlerin cerrahi tedavisi: cerrahi olarak tedavi edilen 29 hastanın retrospektif analizi. Pam Tıp Derg 2020;13:677-686.

Introduction

Epidermoid tumors are usually benign lesions that are usually intracranial, but rarely located in the cranium. They can be located intradurally (mostly extra-axial), extradurally, or in the diploic space of the calvarium. Intracranial epidermoid tumors constitute approximately 0.2% to 1.8% of all intracranial tumors [1, 2]. They are most commonly located in the cerebellopontine angle (CPA), temporal region, and parasellar cisterns [2-4]. They constitute about 40%-50% of CPA pathologies [3, 5, 6].

These tumors may have a wide range of clinical symptoms, including increased intracranial pressure and focal neurological deficit or seizure and these symptoms may be related to the localization of the tumors. Tumors located in the CPA may present with facial pain or paralysis, whereas tumors in the temporal region begin with a seizure complaint [7, 8]. Magnetic resonance imaging (MRI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging, and diffusion-weighted imaging (DWI) are gold standard imaging techniques for the detection of these tumors [2, 8-10]. FLAIR and DWI sequences are important in distinguishing epidermoid tumors from other intracranial tumors or cysts, especially arachnoid cysts.

The aim of this study was to investigate the clinical presentations, tumor locations, surgical methods used, and surgical outcomes among the patients with diagnosed epidermoid tumors who underwent surgery in multicenter neurosurgery clinics in the last 7 years.

Materials and methods

The study was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (amended in October 2013) and Institutional Review Board approval was obtained. This study included 29 patients with a histopathological diagnosis of epidermoid tumor who underwent surgery at 3 neurosurgery clinics between November 2012 and November 2019. Patients' data including age, gender, preoperative and postoperative neurological conditions, radiological tumor location and dimensions, surgical methods used, recurrence, and postoperative complications were evaluated.

The surgery was planned according to the location of the lesion. As a routine application, supratentorial and infratentorial lesions were operated via craniotomies. Craniectomy was not done in any of the cases, except for intradiploic lesions. Tumor and bone tissue were resected together in the intradiploic lesions. Watertight dura closure was performed in all of the operations. Preoperatively, 1 gram of ampicillin-sulbactam was administered while 1 gram of ampicillin-sulbactam was administered 4 times daily for 3 days postoperatively. In all the cases, 16 mg of dexamethasone per day was started for postoperative aseptic meningitis prophylaxis. It was gradually reduced and discontinued in 10 days.

Statistical analysis

SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) program was used to analyze the variables. The Mann–Whitney U test was used with the Monte Carlo results to compare the categorical variables quantitatively. The quantitative variables were described as mean \pm SD (standard deviation) and median (range, maximum–minimum) and categorical variables as n (%). The variables were examined at 95% confidence level and $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Patient demographics

The study cohort consisted of 16 female and 13 male patients. The mean age of the patients was 32.8 ± 13 (14–67 interval). The tumors of

14 patients were located on the left side and the tumors of 14 other patients were located on the right side. One patient's tumor was spreading on both sides. Tumors were located in the cerebellopontine angle in 16 patients, intradiploic in 5 patients, in frontotemporal region in 4 patients, parasellar region in 2 patients, and frontal region in 2 patients (Table 1).

Patient symptoms

The most common symptom was headache (82.7%). Other symptoms identified were dizziness (51.7%), cranial nerve dysfunction (20.6%), bone thickening (17.4%), hemiparesis (10.3%), seizure (10.3%), confusion (6.9%), and visual loss (3.4%). Most frequently, seventh cranial nerve (4 patients) and eighth cranial nerve (3 patients) dysfunctions were detected in patients with CPA tumors (Table 1).

Table 1. Demographic data of the patients

Characteristics	Treatment Group n=29 (%)
Age (Mean)	32.8 \pm 13(14-67)
Gender	
Female	16 (55)
Male	13 (45)
Symptoms	
Headache	24 (82.7)
Dizziness	15 (51.7)
Cranial nerve dysfunction	6 (20.6)
Bone thickening	5 (17.4)
Hemiparesis	3 (10.3)
Seizure	3 (10.3)
Confusion	2 (6.9)
Visual loss	1 (3.4)
Tumor location	
Cerebellopontine angle	16 (55)
Intradiploic	5 (17.4)
Frontotemporal	4 (13.8)
Frontal	2 (6.9)
Parasellar	2 (6.9)
Tumor size (cm³)	53.8 \pm 42.9 (7.2-214.5)
Extent of resection	
Total	25 (86)
Subtotal	4 (14)
Complications	
Aseptic meningitis	1 (3.4)
Vagal nerve dysfunction	1 (3.4)
Left hemiparesis	1 (3.4)
Exitus	1 (3.4)

Neuroimaging

Contrast-enhanced MR imaging of all of the patients was performed preoperatively. There were no cases with atypical imaging findings. In all the cases, imaging was performed including DWI and FLAIR sequences for the diagnosis of epidermoid tumor, in addition to unenhanced and enhanced T1 and T2 sequences. One patient underwent preoperative MR angiography on detection of a parasellar epidermoid tumor and left middle cerebral artery (MCA) saccular dilatation coexistence (Figure 1). All the tumors were hypointense in T1 sequences and hyperintense in T2 sequences. None of the

tumors had intense contrast enhancement. In DWI and FLAIR sequences, tumor boundaries were determined and preoperative preparations were made according to these imagings.

Surgery

Craniotomies were applied for the resection of supratentorial tumors in order to dominate the lesion localization and its borders. Total resections could be performed in all of the supratentorial lesions. Total tumor resection and muscle strengthening to the saccular dilatation was performed in the same session in the patient with left-sided parasellar epidermoid tumor and

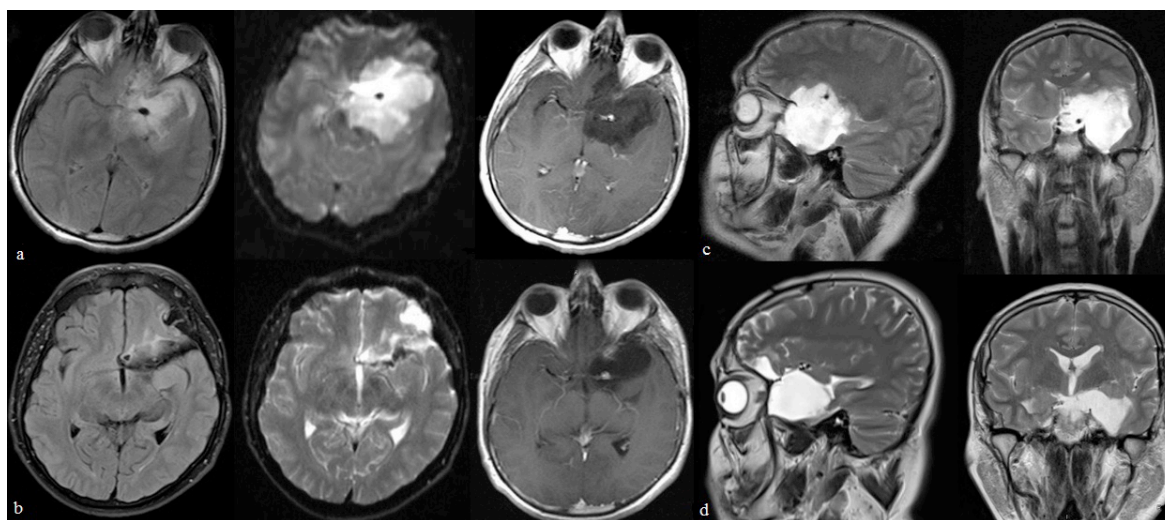


Figure 1. (a) Preoperative axial FLAIR, DWI and T1-weighted images of first patient demonstrating left parasellar localized epidermoid tumor and left MCA dilatation. (b) Postoperative axial FLAIR, DWI and T1-weighted images revealing gross total resection of the tumor. (c) Preoperative sagittal and coronal T2-weighted images of first patient demonstrating left parasellar localized epidermoid tumor. (d) Postoperative sagittal and coronal T2-weighted images revealing gross total resection of the tumor

left MCA saccular dilatation (Figure 1). Muscle wrapping was applied around the dome, as the aneurysmatic dome was not compatible with clipping. Postoperative course of the patient was uneventful.

Two of the 16 patients with tumors originating from the CPA had both infra and supratentorial extension. One of these patients underwent resection in two sessions via retrosigmoid and subtemporal approaches. The tumor was excised except for the capsule adherent to the eloquent vascular structures (Figure 2). The other patient underwent a total resection in a single session via the subtemporal approach.

The other 14 cases were only infratentorial. Three of them had midline extension and 3 of them had foramen magnum extension (Figure 3). One patient's tumor had a bilateral CPA localization and fourth ventricular extension. In all of these patients, craniotomies were performed with a single session via the retrosigmoid approach. Twelve patients underwent total resection (Figure 4). Four patients underwent subtotal resection because of the neurovascular involvement of the tumor capsule and capsule excision was not insisted (Table 2). The mean follow-up period of the patients was 5 years (1-7 years).

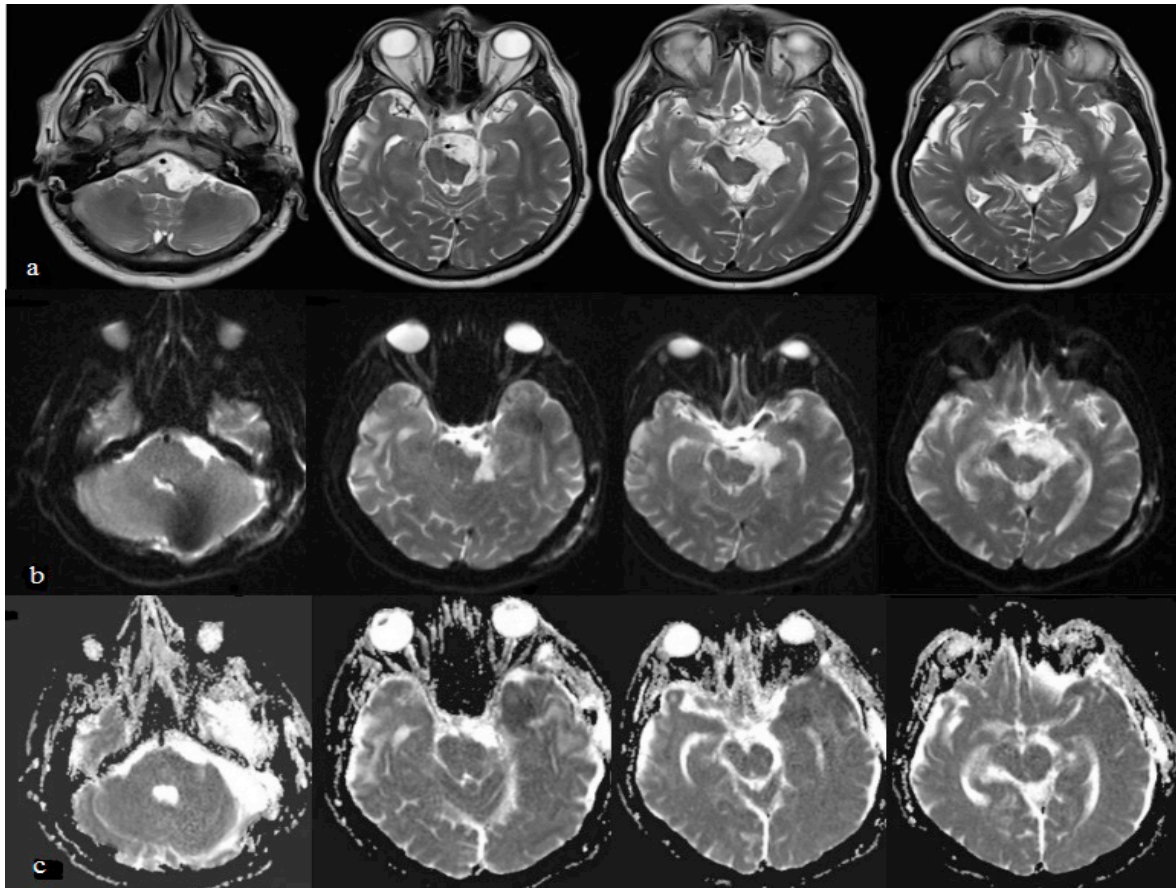


Figure 2. (a) Preoperative T2-weighted images of fifth patient demonstrating a left CPA localized epidermoid tumor with supratentorial extension. (b) Postoperative axial DW images revealing sub-total resection of infratentorial part of the tumor after the first session via the retrosigmoid approach. (c) Postoperative axial DW images revealing gross total resection of supratentorial part of the tumor after the second session via the subtemporal approach

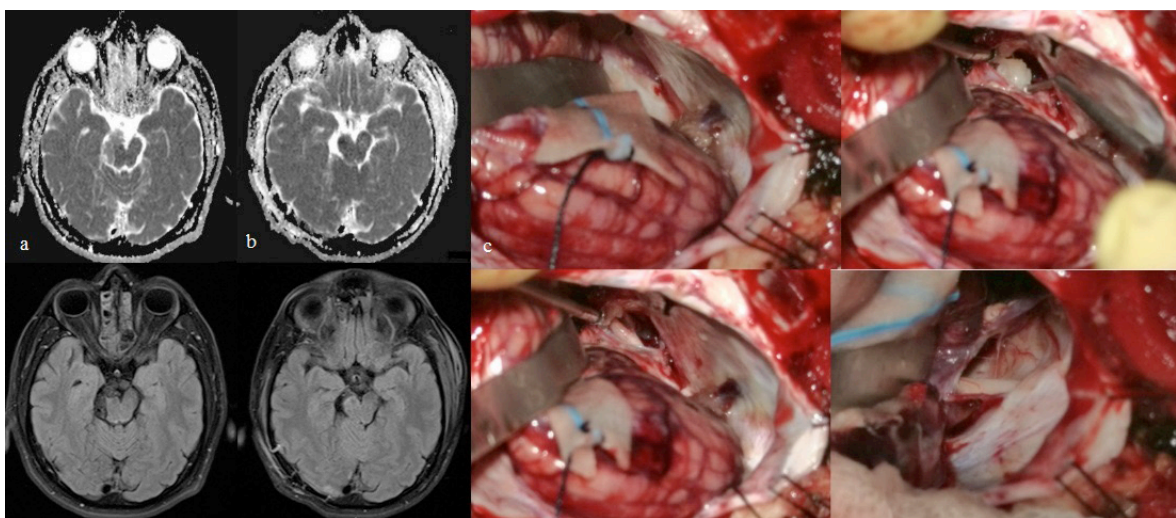


Figure 3. (a) Preoperative axial ADC and FLAIR images of eighth patient demonstrating right CPA localized epidermoid tumor with midline extension. (b) Postoperative axial ADC and FLAIR MR images revealing gross total resection of the tumor. (c) Intraoperative images of the same patient revealing gross total resection of the tumor

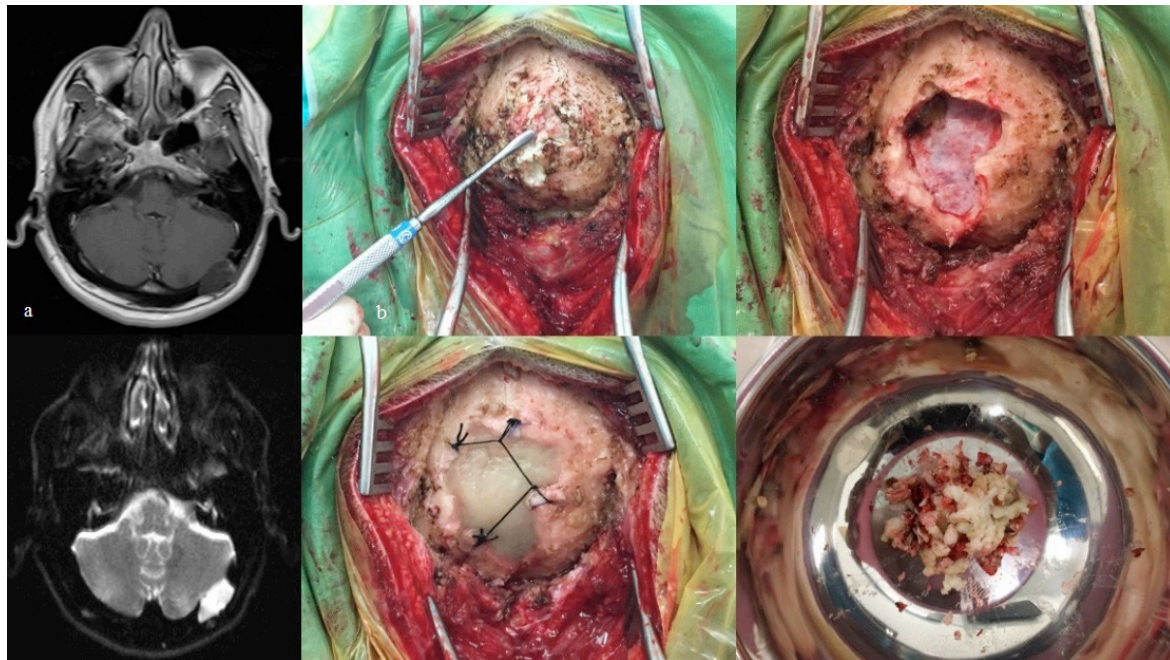


Figure 4. (a) Preoperative axial contrast enhanced T1-weighted and DWI images of twenty-ninth patient demonstrating a left occipital intradiploic epidermoid tumor. (b) Peroperative images of the same patient revealing gross total resection of the tumor and reconstruction of the craniectomy defect via cranioplasty

Table 2. Lesion extension and surgical characteristics of the patients with cerebellopontine angle localized tumors

Patient	Lesion extension	Surgery	Resection
4	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total
5	CPA + supratentorial extension	Retrosigmoid + subtemporal approaches	Subtotal (in 2 session)
6	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total
8	CPA + midline extension	Retrosigmoid approach	Total
9	CPA + foramen magnum extension	Retrosigmoid approach	Total
11	CPA + supratentorial extension	Subtemporal approach	Total
14	CPA + foramen magnum extension	Retrosigmoid approach	Subtotal
17	CPA + midline extension	Retrosigmoid approach	Subtotal
19	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total
21	CPA + foramen magnum extension	Retrosigmoid approach	Subtotal
22	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total
23	CPA + midline extension	Retrosigmoid approach	Total
24	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total
25	Bilateral CPA + 4. ventricle extension	Suboccipital approach	Total
26	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total
28	CPA alone	Retrosigmoid approach	Total

CPA: Cerebellopontin angle

Complications

Four patients had complications in our clinical series. Aseptic meningitis was detected in the patient who underwent 2 sessions of surgery. After application of the steroid treatment, the patient was discharged without a permanent sequela. Transient vagal nerve involvement was detected in the patient with the CPA tumor having a foramen magnum extension. After 6 months of medical and physical therapy, the paralysis was fully recovered. In another case with CPA tumor, a transient hemiparesis due to a transient ischemic attack was developed. She recovered without any sequela with physical therapy (Table 1).

In a patient with a fourth ventricular localization tumor, in whom dissection of the capsule was attempted from the underlying fourth ventricle floor, lower cranial nerve function and the brainstem were affected in the postoperative period. Bulbar paralysis resulted in inadequate and superficial respiration, causing pulmonary atresia and pneumonia which complicated the post-operative period and led to patient death. The patients experienced no recurrences during the follow-up period.

Discussion

Epidermoid tumors were first named by Love and Kernohan in 1936. They are rare congenital lesions of ectodermal origin, constituting approximately 0.2%-1.8% of all intracranial tumors [7, 11, 12]. It is believed that they are composed of ectodermal squamous epithelial cell remnants, which is an anomaly occurring during the closure of the neural tube between the third and fifth weeks of fetal life [2, 9, 13, 14]. These tumors are surrounded by a fibrous capsule and keratinized stratified squamous epithelial cells and are composed of cholesterol crystals, keratin, protein, and cerebrospinal fluid [14-16]. Calcifications are detected in 10% of intracranial epidermoid tumors [9, 17].

The lesions are frequently extra-axial and have a pathological irregular shaped known as "pearl tumors" because of their cauliflower-like appearance. The lesions are often surrounded by a definite capsule; however, no definite capsule structure can be detected in some cases [18]. Their most important features are slow progression, progressive formation towards

cavities, and invagination into adjacent brain tissue and neurovascular structures. Therefore, it is generally the advanced forms of the lesions that become symptomatic [4, 19]. Although these tumors are benign lesions, malignant transformation or bleeding lesions have been identified in rare cases [14, 20, 21].

Epidermoid tumors can be located either in the intradural or extradural compartments of the cranium in each region. They are frequently located in the intradural and paramedian regions. The most common location is reported as CPA (40%-50%), which accounts for approximately 5%-10% of all CPA lesions [3, 4, 22, 23]. Subsequently, other common locations include the fourth ventricle (17%), parasellar cisterns (10%-15%), cerebellar hemispheres, and brainstem [2, 16, 24]. Approximately half of all intracranial epidermoid tumors have a tentorial contiguity and these lesions may show supra and infratentorial extensions [25]. Sixteen patients (55%) had CPA localization in our series of 29 patients and 2 of them had infra and supratentorial extensions (Table 2).

Epidermoid tumors are usually asymptomatic until the third decade, but most of the patients are usually diagnosed in the fourth decade [7, 23]. Symptoms may vary widely depending on the tumor localization. Intradiploic lesions usually occur as a local thickening [8, 26]. The most common symptom of intradural tumors is headache. Decreased visual acuity, narrowing of the visual field, and hypothalamic affections are frequently observed in parasellar lesions. Temporal lobe localized tumors usually present with seizures [2]. Another less common symptom of epidermoid tumors is aseptic meningitis, which results from the rupture of the lesions. In the literature, there are cases of tumors that ruptured in the third and fourth ventricles, leading to death [7, 16, 24, 27].

Symptoms of epidermoid tumors located in the CPA include cranial nerve involvements. Hearing loss, trigeminal neuralgia, facial paralysis, hemifacial spasm, dizziness, gait ataxia, dysphagia, and diplopia are the most common symptoms [2, 4, 23, 28]. Hasegawa et al. reported a study that included 22 patients with CPA epidermoid tumors. They found that 12 (54.5%) of them had trigeminal neuralgia, 6 (27.2%) had facial paralysis and hemifacial spasm, 4 (18.2%) had diplopia due to abducens

nerve involvement, 3 (13.7%) had hearing loss, and 2 (9.1%) had dysphagia and soft palate paralysis due to the involvement of the lower cranial nerves [3].

Intracranial epidermoid tumors are defined as homogeneous hypodense lesions with no surrounding edema in computed tomography (CT) scans and 10% of these tumors may contain calcifications. The differential diagnosis of epidermoid tumors includes arachnoid cysts, Rathke's cleft cysts, craniopharyngioma, and other cystic tumors. The differential diagnosis with arachnoid cysts is the most problematic issue. The finding that the content of the epidermoid cysts has more fat density than that of cerebrospinal fluid is useful for making the differential diagnosis [2, 9, 14, 29]. Unlike arachnoid cysts, epidermoid tumors mostly show growth pattern towards the subarachnoid space. In rare cases, high-density masses in CT images are seen as "white epidermoid", making the diagnosis difficult [11, 16, 24]. The reason for the white epidermoid is the white appearance of tumors in the T1-weighted series. This appearance is caused by the high protein or lipid content of the tumor [11, 16, 24].

MRI is the main diagnostic method for epidermoid tumors as well as for other brain tumors. They may be identified on MR images at different densities, ranging from hypointense to hyperintense according to the amount of cystic content and are usually identified as heterogeneous and multiloculated lesions. Typically, the lesions are hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images [10, 14, 16]. They usually do not show contrast enhancement; however, peripheral rim contrast enhancement is observed in 25%-35% of the patients [2, 8].

It is difficult to distinguish epidermoid tumors from arachnoid cysts using the standard and spin echo MRI sequences. However, DWI and FLAIR sequences are useful for making this distinction. Because epidermoid tumors are hyperintense on both sequences [9, 14, 28, 30]. It should be kept in mind that artefacts may be caused by cerebrospinal fluid flow in FLAIR sequences during the imaging of lesions located in the prepontine, basal cistern, foramen monro, and fourth ventricle [7, 31-33]. Hakyemez et al. in a study including 15 patients with epidermoid tumors found that FLAIR sequences were

superior to classical MRI in the presentation of epidermoid cysts and that DW images were superior to other MRI sequences in determining the boundaries of the epidermoid cysts [31].

The goal of treatment for epidermoid tumors is gross total resection of the lesions [2-4, 22, 23, 28]. However, this is not possible for all tumors. Although the contents of epidermoid tumors can be easily aspirated and excised, the hypovascular capsules surrounding the tumors could adhere to vital organs, making total resection risky; therefore, subtotal resection is done in such cases to avoid neural and vascular injury. In our series, gross total resection when the capsule adhered to the brain stem caused respiratory problems and death. In these types of cases, allowing the adherent capsules to the eloquent structures yields better results. However, there is a risk of recurrence in patients who underwent subtotal resection [6, 34]. Yaşargil et al. reported a total resection rate of 95% and recurrence rate of 9% in their clinical series [34]. According to the hypothesis created by Hasegawa et al., it is thought that cranial nerve paralysis, which progresses rapidly in younger patients, eventually occurs due to strangulation of the cranial nerves caused by the tumor capsules [3]. Although tumor capsules cannot be totally removed in these types of cases, it is thought that relaxation of the bands causing the strangulation and decompression in the early period of the symptoms is important for obtaining good prognosis [3].

Clinicians should be aware that chemical meningitis and hydrocephalus that develop in the postoperative period increases morbidity and mortality. The keratinous cystic components of these tumors are responsible for the inflammatory reactions that cause the meningitis [35]. Steroid therapy has good outcomes in patients with chemical meningitis [7, 35]. Ventriculoperitoneal shunt operation may be needed in approximately 20%-30% of the patients with epidermoid tumors who develop hydrocephalus [2, 5]. Neuroimaging controls of the lesions are performed within specific intervals. According to the literature so far, there is no place for chemotherapy or gamma knife treatment in the treatment of epidermoid tumors [8].

In conclusion; intracranial epidermoid tumors are slow-growing tumors, having varying clinical

symptoms depending on their location and are generally silent for many years. The main goal of the treatment should be gross total tumor resection by surgical intervention. However, subtotal resection may be performed by allowing the capsule when it is attached to neurovascular structures that may cause morbidity and mortality. Combined surgical interventions may be applied in lesions with infra and supratentorial extensions. However, it is possible to remove both components of the tumors via combined surgery in the appropriate cases, extending from the posterior fossa to the temporal region. Surgical experience may reduce morbidity and mortality. The risk of recurrence is significantly lower when gross total resection is performed.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Cumerlock MK. Epidermoid, dermoid and neuroenteric cysts. In: Winn HR, editor. *Youmans Neurologic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003:1223-1230.
2. Nagasawa D, Yew A, Safaee M, et al. Clinical characteristics and diagnostic imaging of epidermoid tumors. *J Clin Neurosci* 2011;18:1158-1162. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.02.008>
3. Hasegawa M, Nouri M, Nagahisa S, et al. Cerebellopontine angle epidermoid cysts: clinical presentations. *Neurosurg Rev* 2016;39:259-266. <https://doi.org/10.1007/s10143-015-0684-5>
4. Schiefer TK, Link MJ. Epidermoids of the cerebellopontine angle: a 20-year experience. *Surg Neurol* 2008;70:584-590. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2007>
5. Mohanty A, Venkatrama SK, Rao BR, Chandramouli BA, Jayakumar PN, Das BS. Experience with cerebellopontine angle epidermoids. *Neurosurgery* 1997;40:24-29. <https://doi.org/10.1097/00006123-199701000-00004>
6. Yamakawa K, Shitara N, Genka S, Manaka S, Takakura K. Clinical course and surgical prognosis of 33 cases of intracranial epidermoid tumors. *Neurosurgery* 1989;24:568-573. <https://doi.org/10.1227/00006123-198904000-00013>
7. Akar Z, Tanriover N, Tuzgen S, Kafadar AM, Kuday C. Surgical treatment of intracranial epidermoid tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43:275-280. <https://doi.org/10.2176/nmc.43.275>
8. Hassaneen W, Sawaya R. Epidermoid, dermoid and neuroenteric cysts. In: Winn HR, editor. *Youmans Neurologic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011:1523-1528.
9. Aribandi M, Wilson NJ. CT and MR imaging features of intracerebral epidermoid—a rare lesion. *Br J Radiol* 2008;81:97-99. <https://doi.org/10.1259/bjr/42146967>
10. Kumari R, Guglani B, Gupta N, Chaturvedi S. Intracranial epidermoid cyst: magnetic resonance imaging features. *Neurol India* 2009;57:359-360. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.53266>
11. Li F, Zhu S, Liu Y, Chen G, Chi L, Qu F. Hyperdense intracranial epidermoid cysts: a study of 15 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2007;149:31-39. <https://doi.org/10.1007/s00701-006-1060-6>
12. Love J, Kernohan J. Dermoid and epidermoid tumors (cholesteatomas) of central nervous system. *JAMA* 1936;107:1876-1883. <https://doi.org/10.1001/jama.1936.02770490030009>
13. Hao S, Tang J, Wu Z, Zhang L, Zhang J, Wang Z. Natural malignant transformation of an intracranial epidermoid cyst. *J Formos Med Assoc* 2010;109:390-396. [https://doi.org/10.1016/S0929-6646\(10\)60068-X](https://doi.org/10.1016/S0929-6646(10)60068-X)
14. Morishita T, Watanabe T, Ohta T, Fukushima M, Katayama Y. Atypical epidermoid cyst with repetitive hemorrhages in the supracallosal region: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:492-494. <https://doi.org/10.2176/nmc.49.492>
15. Cornell SH, Graf C, Dolan KD. Fat-fluid level in intracranial epidermoid cyst. *Am J Roentgenol* 1977;128:502-503. <https://doi.org/10.2214/ajr.128.3.502>
16. Osborn AG, Preece MT. Intracranial cysts: radiologic-pathologic correlation and imaging approach. *Radiology* 2006;239:650-664. <https://doi.org/10.1148/radiol.2393050823>
17. Nagashima C, Takahama M, Sakaguchi A. Dense cerebellopontine epidermoid cyst. *Surg Neurol* 1982;17:172-177. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(82\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0090-3019(82)90269-5)
18. Maeda Y, Fujita T, Mabuchi E, Kanoh M, Tsujimura T. Epidermoid of the quadrigeminal cistern—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990;30:59-62. <https://doi.org/10.2176/nmc.30.59>
19. Alvord Jr EC. Growth rates of epidermoid tumors. *Ann Neurol* 1977;2:367-370. <https://doi.org/10.1002/ana.410020504>
20. Link MJ, Cohen PL, Breneman JC, Tew JM Jr. Malignant squamous degeneration of a cerebellopontine angle epidermoid tumor. Case report. *J Neurosurg* 2002;97:1237-1243. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.5.1237>
21. Nosaka Y, Nagao S, Tabuchi K. Primary intracranial epidermoid carcinoma. Case report. *J Neurosurg* 1979;50:830-833. <https://doi.org/10.3171/jns.1979.50.6.0830>

22. Czernicki T, Kunert P, Nowak A, Wojciechowski J, Marchel A. Epidermoid cysts of the cerebellopontine angle: clinical features and treatment outcomes. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50:75-82. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2015.11.008>
23. Samii M, Tatagiba M, Piquer J, Carvalho GA. Surgical treatment of epidermoid cysts of the cerebellopontine angle. *J Neurosurg* 1996;84:14-19. <https://doi.org/10.3171/jns.1996.84.1.0014>
24. Forghani R, Farb RI, Kiehl TR, Bernstein M. Fourth ventricle epidermoid tumor: radiologic, intraoperative, and pathologic findings. *Radiographics* 2007;27:1489-1494. <https://doi.org/10.1148/rg.275075011>
25. Goel A, Shah A. Lateral supracerebellar transtentorial approach to a middle fossa epidermoid tumor. *J Clin Neurosci* 2010;17:372-373. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.07.107>
26. Gormley WB, Tomecek FJ, Qureshi N, Malik GM. Craniocerebral epidermoid and dermoid tumours: a review of 32 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;128:115-121. <https://doi.org/10.1007/bf01400660>
27. Tomlinson BE, Walton JN. Granulomatous meningitis and diffuse parenchymatous degeneration of the nervous system due to an intracranial epidermoid cyst. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:341-348. <https://doi.org/10.1136/jnnp.30.4.341>
28. Yawn RJ, Patel NS, Driscoll CL, et al. Primary epidermoid tumors of the cerebellopontine angle: a review of 47 cases. *Otol Neurotol* 2016;37:951-955. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001085>
29. Gupta S, Vaishya ND, Senger RL. Hyperdense intracranial epidermoid: an uncommon presentation. *Neurol India* 2000;48:158-160.
30. Dechambre S, Duprez T, Lecouvet F, Raftopoulos C, Gosnard G. Diffusion-weighted MRI postoperative assessment of an epidermoid tumour in the cerebellopontine angle. *Neuroradiology* 1999;41:829-831. <https://doi.org/10.1007/s002340050850>
31. Hakyemez B, Aksoy U, Yildiz H, Ergin N. Intracranial epidermoid cysts: diffusion-weighted, FLAIR and conventional MR findings. *Eur J Radiol* 2005;54:214-220. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.06.018>
32. Ikushima I, Korogi Y, Hirai T, et al. MR of epidermoids with a variety of pulse sequences. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1359-1363.
33. Liu P, Saida Y, Yoshioka H, Itai Y. MR imaging of epidermoids at the cerebellopontine angle. *Magn Reson Med Sci* 2003;2:109-115. <https://doi.org/10.2463/mrms.2.109>
34. Yaşargil MG, Abernathy CD, Sarioglu AC. Microneurosurgical treatment of intracranial dermoid and epidermoid tumors. *Neurosurgery* 1989;24:561-567. <https://doi.org/10.1227/00006123-198904000-00012>
35. Cherian A, Baheti NN, Easwar HV, Nair DS, Iype T. Recurrent meningitis due to epidermoid. *J Pediatr Neurosci* 2012;7:47-48. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.97624>

Ethics committee approval: Ethical Committee Board approval was obtained from the Ethical Committee of the Non-Interventional Clinical Researches of Cukurova University Faculty of Medicine (date and protocol number: 12.04.2019, 46/5).

Contributions of the authors to the article

K.O. and A.G. were involved with the conception and design of the manuscript. M.Y. and H.S. developed the theory and edited the material method section. E.G., E.A. and A.D. were involved with acquisition, analysis and interpretation of data. K.O. wrote the discussion section of the article. O.N.S. and V.K. reviewed and revised the discussion section of the article. All authors involved in revising and final approval of the manuscript.

Yumurta alerjisi olan çocuklarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılması sonrası reaksiyon durumunun değerlendirilmesi

The evaluation of allergic reaction in children with egg allergy after measles-mumps-rubella vaccination

Şennur Keleş, Serkan Filiz

Gönderilme tarihi: 20.03.2020

Kabul tarihi: 29.06.2020

Özet

Amaç: Yumurta alerjisi olan çocuklara içerisinde yumurta proteini bulunan kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısının doğrudan uygulanması önerilmesine rağmen hekimler genellikle çekince yaşamakta, bu durum hekim ve ailelerde sıkıntılara yol açmaktadır. Bu çalışmamızda, kliniğimizde yumurta alerjisi nedeniyle izlenen hastalarda, KKK aşısı sonrası aşı reaksiyon sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde yumurta alerjisi tanısı ile izlenen hastaların Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında KKK aşısı kayıtları incelendi. KKK aşısı yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları değerlendirildi.

Bulgular: Tanı anında yaş ortalaması $6,1\pm 2,7$ ay olan 80 hastanın %62,5'i (n=50) erkek idi. Hastaların %68,8'inde (n=55) atopik dermatit, %18,8'inde (n=15) ürtiker- anjioödem, %25'inde (n=20) reaktif hava yolu hastalığı, %15'inde (n=12) anafilaksi, %16,3'ünde (n=13) proktokolit mevcuttu. Tüm hastalara KKK aşısı aşı ile test yapılmadan, tek dozda uygulandı. Bir hastada aşıdan 30 dakika sonra aşırı ağlama, huzursuzluk ve yüzde kızarıklık şeklinde reaksiyon gözlenirken antihistaminik sonrası 1 saat içinde şikayetleri geriledi. Diğer hastalarda izlemlerinde sorun yaşanmadı.

Sonuç: Yumurta alerjili hastalarda KKK aşısı sonrası herhangi bir ciddi reaksiyon gözlenmemiştir. Bağışıklama ve yapıma zamanı önemli olması nedeniyle yumurta alerjisi olan hastalarda KKK aşısının güvenle yapılabileceğini düşünüyoruz. Ancak aşı yapılan merkezlerde olası reaksiyonlara müdahale edilebilir uygun koşullar sağlanmalı ve aşı sonrası hastalar uygun süre gözlem altında bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, yumurta alerjisi, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılama.

Keleş Ş, Filiz S. Yumurta alerjisi olan çocuklarda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılması sonrası reaksiyon durumunun değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:687-693.

Abstract

Purpose: Although direct administration of the measles-mumps-rubella (MMR) vaccine which contains egg protein is recommended to children with egg allergy, physicians often have reservations, this situation leads to problems in physicians and families. In this study, we aimed to evaluate the frequency of reaction after the MMR vaccine in patients who were monitored for egg allergy in our clinic.

Materials and methods: MMR vaccination records were examined between January 2019 and January 2020 of patients diagnosed with egg allergy in our clinic. Demographic and clinical characteristics, laboratory findings were evaluated in patients vaccinated with MMR.

Results: The average age was 6.1 ± 2.7 months, and 62.5% (n=50) of the cases were male. According to their diagnostic distribution, the patients had atopic dermatitis (n=55; 68.8%), urticaria (n=15; 18.8%), reactive airway disease (n=20; 25%), proctocolitis (n=13; 16.3%) and anaphylaxis (n=12; 15%). A whole dose of vaccine was administered to all cases. Flushing and crying was observed in one patient 30 minutes after vaccination, while her complaints resolved 1 hour after antihistamine. No problems were observed in the follow-up of other patients. There was no severe side effect in any of the cases.

Conclusion: No serious reactions have been observed in patients with egg allergy after the MMR vaccine. We believe that the MMR vaccine can be safely administered in patients with egg allergy in vaccinated centers, as immunization and delivery time are important. However, appropriate conditions can be intervened in possible reactions and patients should be kept under observation for the appropriate period after vaccination.

Key words: Children, egg allergy, measles-mumps-rubella vaccination.

Keles S, Filiz S. The evaluation of allergic reaction in children with egg allergy after measles-mumps-rubella vaccination. Pam Med J 2020;13:687-693.

Şennur Keleş, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği, e-posta : sennurkeles@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8282-190X) (Sorumlu Yazar)

Serkan Filiz, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Polikliniği, e-posta : serkanfiliz75@gmail.com (orcid.org/0000-0002-7733-9067)

Giriş

Besin alerjisi sıklığı dünya genelinde artış göstermektedir. Yapılan çalışmalarda çocuk yaş grubunda besin alerjisi sıklığının %1-10 arasında olduğu belirtilmektedir [1].

Besin alerjileri, IgE aracılı olan (ürtiker, anjioödem, anafilaksi) ve olmayan (besin proteini ilişkili enterokolit, besin proteini ilişkili proktokolit) mekanizmalar olduğu gibi her iki mekanizmayı da içeren tablolar (eozinofilik özofajit, atopik dermatit) şeklinde görülebilir. IgE aracılı reaksiyonlar genellikle akut başlangıçlı olup tipik olarak deri, gastrointestinal sistem ve solunum sistemini etkiler. Non-IgE aracılı besin alerjilerinde ise kusma, karın ağrısı, dışkıda kan, kilo alımında azalma, ishal gibi bulgular vardır [2, 3].

Günümüzde 170'den fazla besinin IgE aracılıklı alerjik reaksiyona neden olduğu tanımlanmıştır. En sık görülen besin alerjileri süt, yumurta, kuruyemişler, balık, soya, buğday ve kabuklu deniz ürünleridir [2, 4]. Yumurta alerjisi, süt alerjisinden sonra 2. sıklıkta görülmektedir ve prevalansı %0,5-2,5 arasındadır [5].

Yumurta embriyosu kullanılarak üretilen bazı aşılarda (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, influenza, sarı humma) yumurta proteini içerebilmektedir. KKK aşısı, tavuk embriyo fibroblast kültüründe üretilmesi nedeniyle eser miktarda (0,5 ml aşı içerisinde 0,5-1 nanogram ovoalbumin) yumurta proteini içermektedir [6].

KKK aşısına bağlı bildirilen hipersensitivite reaksiyonları nadirdir, aşı sonrası gelişen anafilaktik reaksiyonların yumurta alerjisi olan ve olmayan olgular arasında benzer olduğu literatürde bildirilmiştir [7]. Yapılan birçok çalışmada aşuya bağlı alerjik reaksiyonun aşı içinde bulunan jelatin ve neomisinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir [6, 8, 9].

Ulusal aşılama programımızda KKK aşısı 1 yaşında yapılmaktadır, son yıllarda ülkemize yaşanan göçler nedeniyle dönemsel olarak 9. ayda ek KKK aşısı uygulanabilmektedir. Yumurta alerjisi olan infantların aşılama sırasında hekimlerimiz çekince göstermekte, aşı uygulanması için çocuk alerji merkezlerine hastalar yönlendirilmektedir.

Bu çalışmamızda kliniğimizde yumurta alerjisi nedeniyle izlenen, KKK aşısı

uygulanmış hastalarda aşı reaksiyon sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır

Gereç ve yöntem

Öyküsü yumurta alerjisi ile uyumlu olup yumurta deri prik test pozitifliği ve/veya yumurta spesifik IgE pozitifliği olan hastalar yumurta alerjisi tanısıyla izleme alındı. Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında yumurta alerjisi tanısıyla izlenip, kliniğimizde KKK aşısı uygulanan 80 hasta değerlendirildi. Çalışmanın etik onayı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Yumurta alerjisi kesinleşmiş olan ve KKK aşısı (Priorix®) 9 ve/veya 12. ayda kliniğimizde uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar klinikte doktor gözetiminde bir saat takip edildi. Hastaların demografik verileri, tanı anındaki yakınmaları, total IgE, eozinofil, spesifik IgE ve deri prick testi sonuçları değerlendirildi.

Deri prick testi

Alerjenler için standart alerjen solüsyonları (Allergopharma GmbH & Co. Hamburg/Germany) ve çiğ yumurta ile yapıldı. Testten 20 dk sonra değerlendirmede negatif kontrole göre endurasyon çapının 3 mm veya daha büyük olması pozitif kabul edildi.

Spesifik IgE

Alerjen spesifik IgE düzeyleri >0,35 kU/L (UniCAP, Phadia; Uppsala, İsveç) pozitif kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS versiyon 16 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi.

Bulgular

Çalışmaya 80 hasta alınmış olup tanı anında yaş ortalaması 6,1±2,7 ay olan olguların %62,5'i (n=50) erkek, %37,5'i (n=30) kız idi. Hastaların %68,8'inde (n=55) atopik dermatit, %18,8'inde (n=15)ürtiker-anjioödem, %25'inde (n=20) reaktif hava yolu hastalığı, %15'inde (n=12) anafilaksi, %16,3'ünde (n=13) proktokolit mevcuttu. Hastaların %41,3'ünde (n=33) yumurta alerjisine ek olarak inek sütü

alerjisi, %18,8 hastada (n=15) yumurta alerjisine ek olarak inek sütü dışında diğer besin alerjileri eşlik ediyordu. En sık süt, buğday ve kuruyemiş alerjisi yumurta alerjisine eşlik ediyordu. Tüm hastalara KKK aşısı aşı ile test yapılmadan, tek dozda uygulandı. Hastalar aşı sonrası 1

saat gözlemlenirken sonra yapılan fizik muayene sonrası eve gönderildi.

Olguların demografik ve tanısal dağılımı Tablo 1, klinik özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve tanısal dağılımı

	Genel n=80
Tanı yaşı (ay) (Ortalama±Standart sapma) (min-maks)	6,1±2,7 (2-12)
İzlem süresi (ay) (Ortalama±Standart sapma) (min-maks)	4,3±3,4 (0-10)
Cinsiyet	
Kız	30 (%37,5)
Erkek	50 (%62,5)
Ailede atopi	30 (%37,5)
Eşlik eden inek sütü alerjisi varlığı	33 (%41,3)
Diğer gıda alerjisi varlığı	15 (%18,8)
Tanı dağılımı	
Atopik dermatit	55 (%68,8)
Ürtiker-Anjioödem	15 (%18,8)
Anafilaksi	12 (%15)
Reaktif hava yolu	20 (%25)
Besin protein ilişkili proktokolit	13 (16,3)
Aşı yapılma ayı (ortanca)/ (min-maks)	12 /10-15

Tablo 2. Olguların laboratuvar özellikleri ve deri testi sonuçları

	Genel n=80
IgE (kU/L)(Ortalama±Standart sapma) (min-maks)	135,2±175,2 (17-1100)
Eozinofil Sayı (Ortalama±Standart sapma) (min-maks)	428±311 (50-1600)
Eosinofil Yüzde (Ortalama±Standart sapma) (min-maks)	4,04±2,51 (0,2-12,9)
Deri testi (mm)	
	Hasta sayısı (Ortalama±Standart sapma)
Yumurta sarısı	38 (2,95±1,97)
Yumurta beyazı	38 (4,62±2,76)
Yumurta sarısı prick to prick	17 (2,53±2,78)
Yumurta beyazı prick to prick	17 (5,82±4,46)
Spesifik IgE (kU/L)	
	Hasta sayısı/(Ortalama±Standart sapma)/(min-maks)
Yumurta sarısı SpIgE	68/(6,3 ±12,5)/(0,17-85,8)
Yumurta beyazı SpIgE	72/(15,2±22,3)/(0,38-100)

Bir hastada aşı uygulanmasından 30 dakika sonra ağlayarak uyanma ve yüzde kızarıklık ve huzursuzluk gözlemlendi, hipotansiyon ve kusması olmadı ve antihistaminik tedavi sonrası 30 dakika içerisinde yakınmaları düzeldi. Reaksiyon gelişen hastanın atopik dermatit öyküsü mevcuttu, yumurta sarısı spesifik IgE değeri 0,41 kU/L, yumurta beyazı spesifik IgE değeri 2,38 kU/L idi. Başka bir besin alerjisi öyküsü yoktu. Diğer hastalarda izlemlerinde sorun yaşanmadı. Geç dönem herhangi bir reaksiyon gözlenmedi.

Tartışma

Ülkemizde aşılama programı içerisinde yer alan, KKK aşısı 12. ayda rutin aşılama programında bulunmaktadır. Son yıllarda ülkemize yaşanan göçler nedeniyle KKK aşılması 9. ve 12. ayda 2 dozda

uygulanabilmektedir. Ülkemizde yumurta alerjisi olan hastalarda KKK aşılama merkezlerinde doğrudan uygulanması önerilmesine karşın bu konuda çekinceler yaşanmaktadır.

KKK aşılama ile ilgili anafilaksi bildirimleri 1998 öncesi özellikle Japonya'dan bildirilmiştir ve bu anafilaksilerin aşı içeriğindeki %0,2 jelatin ile ilişkili olduğu saptanmıştır [10]. Aşılarıdaki jelatin azaltıldığında ya da hipoalerjenik jelatinli aşılarla anafilaksi dramatik şekilde azalmıştır [11, 12]. Günümüzde KKK aşısı ile komplikasyon sıklığı milyon dozda 0,4-14,4 hastada bildirilmekte olup, bu komplikasyonların aşının içerisinde bulunan neomisin ve jelatin gibi yumurta dışı içerikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [13, 14].

Yumurtaya alerjisi olan bireylerin KKK aşılması sonrası alerjik reaksiyon riskine ilişkin endişeler zamanla azalmıştır. Cıvciv embriyo kültürlerinde (kızamık ve kabakulak) ve insan diploid hücre kültüründe (kızamıkçık) üretilen canlı virüs aşuların içeriğinde yumurta proteini en fazla pikogram miktarındadır ve bu miktar alerjik reaksiyon gelişimi için yetersizdir [15, 16].

Yumurta alerjisi olan bireylerde birçok ülkede KKK aşısının güvenilirlikle uygulanabildiği bildirilmiştir [17-19]. 2016 yılında Dünya Alerji Organizasyonunun aşı reaksiyonları için yayınladığı uzlaşma raporunda yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının güvenle yapılabileceği bildirilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda yumurta alerjisine bağlı anafilaksi öyküsü olan hastalarda 12 (%15) bile aşı sonrası reaksiyon gözlenmedi.

Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da ciddi alerjik reaksiyon gözlenmediği bildirilmiştir. Bahçeci ve ark. [20] yumurta alerjisi nedeniyle kliniklerinde izlenen, KKK aşısı uyguladıkları 82 hastanın hiçbirinde alerjik reaksiyon gözlememiştir. Sayar [21] yumurta alerjisi olan 44 olguda KKK aşısı sonrası anafilaksi gibi ciddi semptom gözlemlememiş, 1 hastada kusma ve atopik dermatitte alevlenme, 1 hastada hışıltı, 2 hastada da antihistaminik ile gerileyen döküntü gözlemlemiştir. Hastalardaki reaksiyonun aşılarda eser miktarda bulunabilecek diğer koruyucu maddelere karşı da gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. Çoğurlu ve Şimşek [22] IgE aracılı yumurta alerjisi olan 62 olguya KKK aşısı öncesi yumurta sarısı ve beyazı ile prik, jelatin ile prik, KKK aşısı ile prik ve intradermal test uygulamış, tüm hastalarda jelatin ve aşı ile yapılan testler negatif saptanmış, aşı tüm hastalara tek dozda uygulanmış, bir hastada aşından 30 dk sonra maküler döküntü olmuş ve kendiliğinden gerilemiş diğer hastalarda reaksiyon gözlenmemiştir.

Çapanoğlu M ve ark. [23] yumurta alerjisi olan 58 olguya uyguladıkları toplam 110 doz KKK aşısı sonrasında bir hastada ürtiker görüldü, aynı olguda 12. ay rapel aşısı tek uygulandığında reaksiyon görülmemiştir. Elitok ve ark. [24] besin alerjisi tanısıyla izlenen, 170 doz KKK aşısı uygulanan 159 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında, olguların %50,3'ünde yumurta, %25,8'inde süt ve yumurta, %13,2'sinde yumurta dahil çoklu besin alerjisi saptamışlardır. Çalışma sonucunda aşı sonrası reaksiyon gelişme riski %1,76 olarak

saptanmış, üç hastada gelişen bu reaksiyonların ürtiker, maküler döküntü gibi minör reaksiyonlar olduğu hiçbir hastada anafilaksi gelişmediği bildirilmiştir. Ailelerin ve hekimlerin aşı yapılması konusunda çekinceleri olmasının aşı yapılma zamanında gecikmelere neden olduğu, aşı uygulanması için başka merkeze yönlendirilen olgulardaki aşı zamanındaki gecikmenin 4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Bazı olgularda bu gecikme ayları bulmuştur [24].

Yavuz ve ark. [25] tarafından süt ve yumurta alerjili üç olguda KKK aşılması sonrasında anafilaktik reaksiyon bildirilmiştir. Hastaların jelatin spesifik IgE'leri negatif bulunmuş ancak aşının diğer komponentlerine duyarlılık değerlendirilmemiştir [25].

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarda belirtildiği üzere yumurta alerjisi olanlarda KKK aşısı ile prik testinin yapılması rutin olarak önerilmediği için KKK aşısı ile test uygulanmadan direk tek doz olarak uygulandı. Yumurta alerjisi nedeniyle takip ettiğimiz 80 hastanın hiçbirinde KKK aşısı sonrası ciddi alerjik reaksiyonlar saptanmadı, bir hastada aşı uygulamasından 30 dakika sonra uykudan ağlayarak uyanma ve yüzde kızarıklık ve huzursuzluk görüldü, hipotansiyon, kusma olmadı ve antihistaminik ile 30 dakika içerisinde şikayetleri geriledi. Bu hastada yumurta alerjisi dışında ek başka besin alerjisi öyküsü yoktu. Bu reaksiyon aşı yan etkisi olarak rapor edildi. Çalışmamızda aşuların içinde bulunan ve reaksiyona yol açabilecek diğer maddeleri (Neomisin, jelatin gibi) test etmemiş olmamız çalışmanın kısıtlı tarafıydı.

Aşılama enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümlerin azaltılmasında koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli bir parçasıdır. Erken ve zamanında aşılama önemlidir.

Yumurta alerjisi olan hastaların aşılama için ileri basamaklara yönlendirilmesi aşı yapılma zamanında gecikmelere ve ailelerde aşı ile ilgili çekincelere neden olmaktadır. Ağır atopik dermatit ve ciddi alerjik reaksiyon öyküsü (anafilaksi) olan hastalarda dahi aşılama güvenli olarak yapılabilir. KKK aşısına bağlı reaksiyonların birçoğu yumurta dışındaki neomisin, jelatin gibi maddelere bağlı olduğu için yumurta alerjisi olan çocuklarda normal popülasyona oranla artmış bir risk faktörü bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; aşı merkezlerinde yapılan tüm aşılamalarda olası alerjik reaksiyon gelişimine karşı sağlık ekiplerinin eğitimi olması ve müdahale ekipmanının hazır bulundurulması, tüm aşılamalar sonrasında hastaların en az bir saat gözlem altında bulundurulması koşuluyla KKK aşısının yumurta alerjisi olan hastalarda güvenle uygulanabileceği görüşündeyiz.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-1856. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.582>
2. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-920. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.001>
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann Sommergruber K. EAACI Food allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>
4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-1118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.008>
5. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunology* 2007;120:638-646. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.026>
6. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organ J* 2016;9:32. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>
7. Chow WC, Eyw K, Lau YL. Measles-mumps-rubella vaccination and egg allergy. *HK J Pediatr* 2003;8:35-39.
8. Dumortier B, Nosbaum A, Ponvert C, Nicolas JF, Bérard F. Measles-Mumps-Rubella vaccination of an egg-allergic child sensitized to gelatin. *Arch Pediatr* 2013;20:867-870. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.05.006>
9. Freitas DR, Moura E, Araújo G, et al. Investigation of an outbreak of hypersensitivity-type reactions during the 2004 national measles-mumps-rubella vaccination campaign in Brazil. *Vaccine* 2013;31:950-954. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.095>
10. Nakayama T, Aizawa C, Kuno Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:321-325. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70508-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70508-7)
11. Carapetis JR, Curtis N, Royle J. MMR immunisation. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. *BMJ* 2001;323:869.
12. Kuno Sakai H, Kimura M. Removal of gelatin from live vaccines and DTaP-an ultimate solution for vaccine-related gelatin allergy. *Biologicals* 2003;31:245-249. [https://doi.org/10.1016/s1045-1056\(03\)00063-0](https://doi.org/10.1016/s1045-1056(03)00063-0)
13. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1127-1134. <https://doi.org/10.1097/00006454-200012000-00002>
14. van der Maas, NA, Woudenberg T, Hahné SJ, de Melker HE. Tolerability of early measles-mumps-rubella vaccination in infants aged 6-14 months during a measles outbreak in the netherlands in 2013-2014. *J Infect Dis* 2016;213:1466-1471. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv756>
15. Bruno G, Giampietro PG, Grandolfo ME, Milita O, Businco L. Safety of measles immunisation in children with IgE-mediated egg allergy. *Lancet* 1990;335:739. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90863-z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90863-z)
16. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320:929-932.
17. Esteghamati A, Keshtkar A, Heshmat R, et al. Adverse reactions following immunization with MMR vaccine in children at selected provinces of Iran. *Arch Iran Med* 2011;14:91-95. <https://doi.org/011142/AIM.005>
18. Andersen DV, Jorgensen IM. MMR vaccination of children with egg allergy is safe. *Dan Med J* 2013;60:4573.
19. Final Aviles F, Campins Marti M, Martinez Gomez X, et al. MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:362-367. [https://doi.org/10.1016/s1695-4033\(07\)70654-9](https://doi.org/10.1016/s1695-4033(07)70654-9)
20. Bahceci S, Nacaroglu HT, Arı HF, et al. Yumurta alerjisi olan olgularda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılması öncesi aşı ile deri prick testi gerekli mi? Aşı güvenle yapılabilir mi? İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg 2017;7:129-132. <https://doi.org/10.5222/buchd.2017.129>
21. Sayar EH. Yumurta alerjisi olan süt çocuklarında kızamık kızamıkçık kabakulak aşılama deneyimi. *Acta Medica Alanya* 2019;3:283-286. <https://doi.org/10.30565/medalanya.562772>

22. Çöğürü MT, Şimşek IE. Is skin prik test necessary before Measles-Mumps-Rubella vaccination in children with egg allergy? How safe is the vaccine? *Kocaeli Med J* 2019;8;1:220-225. <https://doi.org/10.5505/ktd.2019.03411>
23. Çapanoğlu M, Giniş T, Büyüktiryaki AB, et al. The evaluation of allergic reaction in patients with egg allergy after measles mumps-rubella vaccination. *Asthma Allergy Immunol* 2015;13:71-75. <https://doi.org/10.5578/aai.9215>
24. Elitok GK, Çelikboya E, Bulbul L, et al. Does food allergy require any change in Measles-Mumps-Rubella vaccination? *Indian J Pediatr* 2019;86:915-920. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02981-w>
25. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. Anaphylactic reactions to measles-mumps rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100:94-96. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011>

Teşekkürler: İstatistiksel analizlerde desteği için Dr. Meral Bilgilişoy Filiz' e teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Etik kurul onayı: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.01.2020 tarih ve 02/04 nolu karar ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

Ş.K. ve S.F. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış, materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü Ş.K. tarafından yazılmış, S.F. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: altı yıllık analiz

Antibiotic resistance distributions of non-fermentative gram negative bacteria isolated from respiratory tract samples: six years analysis

Tuba Müderris, Rahim Özdemir, Selçuk Kaya, Süreyya Gül Yurtsever, Ayşegül Aksoy Gökmen, Bilal Olcay Peker

Gönderilme tarihi: 09.04.2020

Kabul tarihi: 01.07.2020

Özet

Amaç: Kültür pozitif pnömonili yatan hastalarda, non-fermentatif gram negatif bakterilerin (NFB) dağılımı, antimikrobiyal direnç oranları ile bunların yıllar içerisindeki değişimi analiz edilerek, ampirik tedavide kullanılabilecek antimikrobiyallerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: 2014-2019 tarihleri arasında çeşitli servislerde yatarak tedavi gören hastaların solunum yolu örneklerinden izole edilen NFB üremeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bakterilerin identifikasyonu ve antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 2865 örnek dahil edilmiştir. Örneklerin %72,3'ü yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalardan alınmıştır. *Acinetobacter baumannii* %56(n:1604), *Pseudomonas aeruginosa* %39,4 (n:1128) ve *Stenotrophomonas maltophilia* %4,6 (n:133) oranında izole edilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında amikasin (n(%5,5) vs. n(%11,2), p:0,001), aztreonam (n(%73,6) vs. n(%93,4), p:0,000) ve kolistin (n(%2) vs. n(%14,5), p:0,000) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise gentamisin (n(%63,9) vs. n(%89,1), p:0,000), amikasin (n(%73,7) vs. n(%83,4), p:0,000) ve kolistin (n(%1,2) vs. n(%11,2), p:0,000) dirençlerinin geç peryotta anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Yoğun bakım ünitelerinde ise *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin (n(%7,2) vs. n(%12,5), p:0,024), aztreonam (n(%79,9) vs. n(%93,8), p:0,000) ve kolistin (n(%1,7) vs. n(%14,3), p:0,000) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise amikasin (n(%78,3) vs. n(%87,1), p:0,000) ve kolistin (n(%0,8) vs. n(%11,2), p:0,000) dirençlerinin geç peryotta anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sulfametaksazol direnci saptanmamıştır.

Sonuç: Antibiyotiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dirençli suşların sayısını ve dağılımını arttırmaktadır. Bu nedenle YBÜ başta olmak üzere hastanelerde NFB'lerin dağılım özellikleri ve ilaç direnç oranları hakkındaki bilgileri kavramak, antibiyotiklerin doğru ve etkin kullanımının yanı sıra ilaç direnç oranlarının da azaltılabilmesi için oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: Non-fermantatif gram negatif bakteri, solunum yolu örnekleri, antimikrobiyal direnç dağılımı, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Müderris T, Özdemir R, Kaya S, Yurtsever SG, Aksoy Gökmen A, Peker BO. Solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermentatif gram negatif bakterilerin antibiyotik direnç dağılımları: altı yıllık analiz. Pam Tıp Derg 2020;13:695-704.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the antimicrobials that can be used in empirical treatment in patients with culture positive pneumonia by analyzing the distribution of non-fermentative gram negative bacteria (NFB), antimicrobial resistance rates and their change over the years.

Materials and methods: NFB reproduction isolated from the respiratory tract samples of patients who were treated in various services between 2014-2019 were evaluated retrospectively. Identification of bacteria and antimicrobial susceptibility testing was done using the automated system (Phoenix, BD, USA).

Results: A total of 2865 samples were included in the study. 72.3% of the samples were taken from the patients

Tuba Müderris, Dr. Öğr. Üye. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: tubamuderris@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-8538-5864) (Sorumlu Yazar)

Rahim Özdemir, Uzm. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye, e-posta: ozdemir_rahim@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-4506-4409)

Selçuk Kaya, Prof. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: selcukkayadr@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-8637-6345)

Süreyya Gül Yurtsever, Doç. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: sgul71@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-4421-230X)

Ayşegül Aksoy Gökmen, Dr. Öğr. Üye. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye, e-posta: aaksoygokmen@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6407-4592)

Bilal Olcay Peker, Uzm. Dr. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye, e-posta: olcaypeker@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-8735-2962)

hospitalized in intensive care units (ICU). *Acinetobacter baumannii* was isolated at 56% (n:1604), *Pseudomonas aeruginosa* 39.4% (n:1128), and *Stenotrophomonas maltophilia* 4.6% (n:133). In *P. aeruginosa* isolates, amikacin (n(5.5%) vs. n(11.2%), $p:0.001$), aztreonam (n(73.6%) vs. n(93.4%), $p:0.000$) and colistin (n(2%) vs. n(14.5%), $p:0.000$), in *A. baumannii* isolates, gentamicin (n(63.9%) vs. n(89.1%), $p:0.000$), amikacin (n(73.7%) vs. n(83.4%), $p:0.000$), and colistin (n(1.2%) vs. n(11.2%), $p:0.000$) resistances were significantly increased in the late period. In *P. aeruginosa* isolates, amikacin (n(7.2%) vs. n(12.5%), $p:0.024$), aztreonam (n(79.9%) vs. n(93.8%), $p:0.000$) and the resistance of colistin (n(1.7%) vs. n(14.3%), $p:0.000$), and in *A. baumannii* isolates amikacin (n(78.3%) vs. n(87.1%), $p:0.000$) and colistin (n(0.8%) vs. n(11.2%), $p:0.000$) resistances were significantly increased in the late period in ICU. Trimethoprim-sulfamethaxazole resistance wasn't detected in *S. maltophilia* isolates.

Conclusion: Intensive and uncontrolled use of antibiotics increases the number and distribution of resistant strains. For this reason, it is very important to understand the information about the distribution properties of NFBs and drug resistance rates in hospitals, especially in the ICU, in order to reduce the drug resistance rates as well as the correct and effective use of antibiotics.

Key words: Non-fermentative gram negative bacteria, respiratory tract samples, antimicrobial resistance distribution, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Muderris T, Ozdemir R, Kaya S, Yurtsever SG, Aksoy Gokmen A, Peker BO. Antibiotic resistance distributions of non-fermentative gram negative bacteria isolated from respiratory tract samples: six years analysis. Pam Med J 2020;13:695-704.

Giriş

Non-fermenter gram negatif bakteriler (NFB) dış ortam koşullarına uzun süre dayanıklı olma özelliklerinden dolayı önemli fırsatçı enfeksiyon etkenleridir [1, 2]. Ayrıca birçok antimikrobiyale doğal dirençli olmaları ve kısa sürede kazanılmış direnç geliştirebilmeleri, neden oldukları enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilecek antimikrobisyonların çeşitliliğini giderek kısıtlamaktadır [3, 4]. Bu organizmalar özellikle çoklu ko-morbiditesi olan immünsüpressif hastalarda sıklıkla hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabilirler [5].

Çoğul antimikrobiyal direnci, mortalite ve morbidite oranları ve çevresel yüzeylerde yaşama kapasitelerinin yüksek olması, hastane kaynaklı enfeksiyonlar açısından endişe yaratmaktadır [6]. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) izlenen hastalarda, altta yatan hastalıkların varlığı, invaziv girişimlerin uygulanması, sağlık personeli ile temas sıklığı, uzamış hastanede kalış süresi ve geniş spektrumlu antimikrobisyonların kullanımı bu hastaların enfeksiyonlara karşı duyarlılığını arttırmaktadır [6]. Bu hastalarda geniş spektrumlu antimikrobisyonların ampirik tedavide yaygın olarak uzun süreli kullanımı ile mikroorganizmalarda direnç gelişimi kolaylaşmaktadır [6, 7].

Acinetobacter baumannii izolatlarına bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında, yetersiz ampirik tedavinin mortalitede artışa neden

olduğu bildirilmiştir. Karbapenemler, çoklu ilaç direnci olan *A. baumannii* izolatlarının neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olarak kabul edilirken, direnç oranlarının artışı ile özellikle karbapenem dirençli *A. baumannii* izolatlarının yaygın olarak saptandığı bölgelerde tek başına ampirik tedavide önerilmemektedir [8]. Kolistin direnci, özellikle uzun süreli kolistin tedavisi alan kişiler arasında ortaya çıkmaktadır. Kolistinin tek kullanımından ziyade kolistin-sulbaktam ve kolistin-fosfomisin kombinasyonlarının tedavide daha başarılı olduğu bildirilmiştir [9]. *Acinetobacter baumannii* pnömonisinden yüksek oranda şüpheleniliyor ise ampirik tedavide polimiksinlerin tek veya diğer antimikrobisyonlarla kombinasyon tedavisi önerilmektedir [8]. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarına bağlı solunum yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide karbapenem ve aminoglikozidlerin başka sınıfta yer alan farklı bir antimikrobiyal ile kombinasyonu önerilmektedir. Kolistin bu izolatlarda en etkili antimikrobiyal ajan olmasına rağmen, kullanımının yaygınlaşması ile direnç oranlarının artacağı beklenmektedir [10].

Direnç nedeniyle ampirik tedavide kullanılacak uygun antimikrobisyonların belirlenmesinde güncel verilere gereksinim vardır. Antimikrobiyal direnç oranlarının hastaneden hastaneye farklılık gösterdiği düşünüldüğünde, tedavide uygun antibiyotik protokolünü belirlemek amacıyla her hastanede sorun olan bakterilerin direnç durumunun bilinmesi önemlidir [11]. Bu

çalışmada, laboratuvarımıza çeşitli kliniklerden gelen solunum yolu örneklerinden izole edilen NFB'lerin antimikrobiyal direnç dağılımının belirlenmesi ve bu etkenlerin neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarında ampirik tedavide kullanılabilecek antimikrobiyallerin belirlenmesinde yol gösterici bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca antimikrobiyallerin uzun süreli kullanımına bağlı olarak direnç oranlarının değişimi nedeni ile çalışmamızda antimikrobiyal direnç oranları, iki zamansal periyotta incelenerek yıllar içerisinde antimikrobiyal direnç oranlarındaki değişimin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Laboratuvarımıza 2014-2019 yılları arasında çeşitli servislerde yatarak tedavi gören hastaların *solunum yolu örneklerinden* izole edilen NFB (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia*) üremeleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastaya ait birden fazla solunum yolu örneğinde, aynı antimikrobiyal duyarlılık paterni gösteren aynı bakterinin tekrarlayan üremelerinden sadece bir üreme değerlendirmeye alınmıştır. Tekrarlayan üremeler (toplam 87 örnek) ile *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* dışı NFB (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Burkholderia* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Sphingobacterium* spp., *Comomonas* spp.) (toplam 103 örnek) çalışma dışı bırakılmıştır.

İlk aşamada balgam örneğinin kalitesi değerlendirilmiştir. Makroskobik incelemede mukus varlığı, Gram boyamada (10X büyütmede en az 10 alan incelenerek) yassı epitel ve polimorf nüveli lökosit sayısına göre yapılan Bartlett skorlama yöntemi ile toplam skorun >0 olan örnekler incelemeye alınmıştır [12]. Ayrıca Gram boyamada hakim mikroorganizmalar araştırılmıştır. Daha sonra örnekler %5 koyun kanlı agar ve *Eosin-Methylene Blue Agar* besiyerlerine ekilerek, 37°C'de 18-24 saat inkübe edilmiştir. Kültürde saf olarak üreyen suşlar Gram boyama, besiyeri koloni morfolojisi ve biyokimyasal testler (oksidaz ve katalaz testi, üç şekerli demir testi, üre hidrolizi testi, İndol, Metil Kırmızı, Sitrat testi gibi) ile *ön değerlendirme yapılmıştır*. Saf olarak üreyen bakterilerden gram boyama sonucu gram-negatif olup, glukozu fermente etmeyen suşlar çalışmaya alınmış ve otomatik

bakteri tanımlama cihazı (Phoenix, BD, USA) kullanılarak tanımlanmıştır.

Antimikrobiyal duyarlılık testi otomatize sistem (Phoenix, BD, USA) kullanılarak yapılmıştır. Antimikrobiyal duyarlılık test sonucu orta derecede duyarlı bulunan antimikrobiyaller dirençli olarak kabul edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri ilk iki yıl Clinical and Laboratory Standards Institute, son dört yıl ise European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing kriterlerine göre değerlendirilmiştir [13, 14]. Çalışmaya alınan hastalardan izole edilen NFB'lerin antimikrobiyal direnç dağılımlarının daha ayrıntılı incelenmesi için, çalışma tasarımı sırasında yapılan güç analizine göre, zaman içindeki izolatlar, izolasyon tarihine göre erken (2014, 2015, 2016 yılları) ve geç (2017, 2018, 2019 yılları) olmak üzere iki zamansal periyotta değerlendirilmiştir.

Verilerin analizi SPSS 22.0 programında gerçekleştirildi. Periyotlar arası antibiyotik direnç dağılımları değerlendirilirken normallik testinde Kolmogorov-smirnov analizi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki fark Fischer Exact test ile değerlendirildi. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Şekil 3, servislere göre, her periyotta, her bir antimikrobiyal için direnç yüzdelerinin (antimikrobiyal direnç saptanan hasta sayısı x 100/periyot boyunca incelenen hasta sayısı) hesaplanması ile ham veri üzerinden oluşturulmuştur. Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

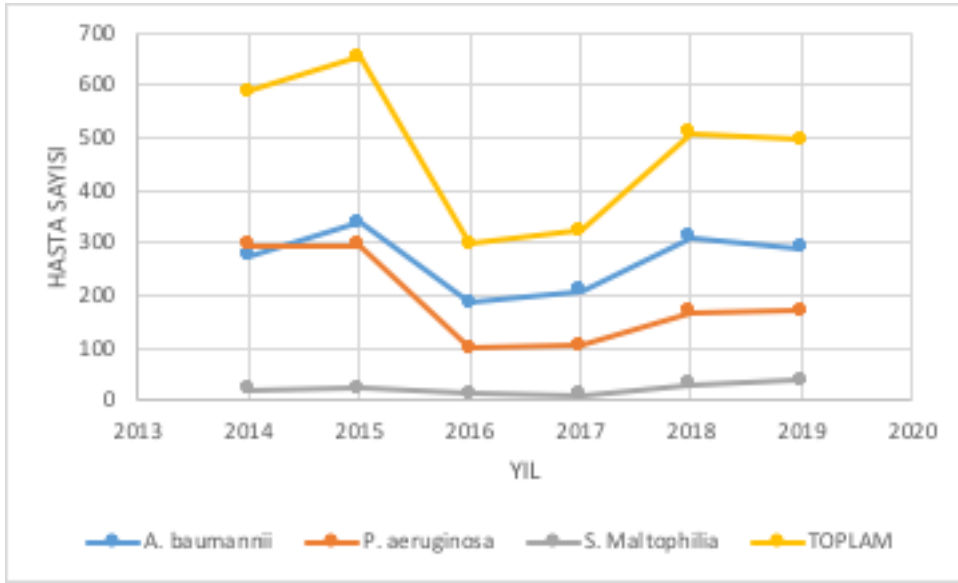
Laboratuvarımızda altı yıl içerisinde toplam 15058 balgam, 332 trakeobronşial aspirat (TAK) ve 68 bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği değerlendirilmeye alınmış ve bu örneklerin 2737'sinde NFB izole edilmiştir. Tekrarlayan üremeler ve *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* dışı NFB çalışma dışı bırakıldıktan sonra, çalışmaya 20'si BAL, 190'i TAK ve 2641'si balgam örneğinden izole edilen toplam 2865 üreme dahil edilmiştir. 14 örnekte birden fazla NFB üremesi olmuştur. Yaş ortalaması $69\pm 16,4$ (18-98) yıl olarak bulunmuştur. Örneklerin %65,3'i erkek hastalardan alınmıştır. Çalışmaya alınan örneklerin; %20,5'i 2014, %22,8'i 2015, %10,3'ü 2016, %11,3'ü 2017, %17,8'i 2018 ve %17,3'ü 2019 yıllarında

laboratuvarımıza gelmiştir. Örneklerin %72,3'ü YBÜ'de yatan hastalardan, %27,7'si ise YBÜ dışındaki servislerde yatan hastalardan alınmıştır. Çalışmaya alınan izolatların, %56'sını (n: 1604) *A. baumannii*, %39,4'ünü (n:1128) *P. aeruginosa* ve %4,6'sını (n:133) *S. maltophilia* oluşturmaktadır.

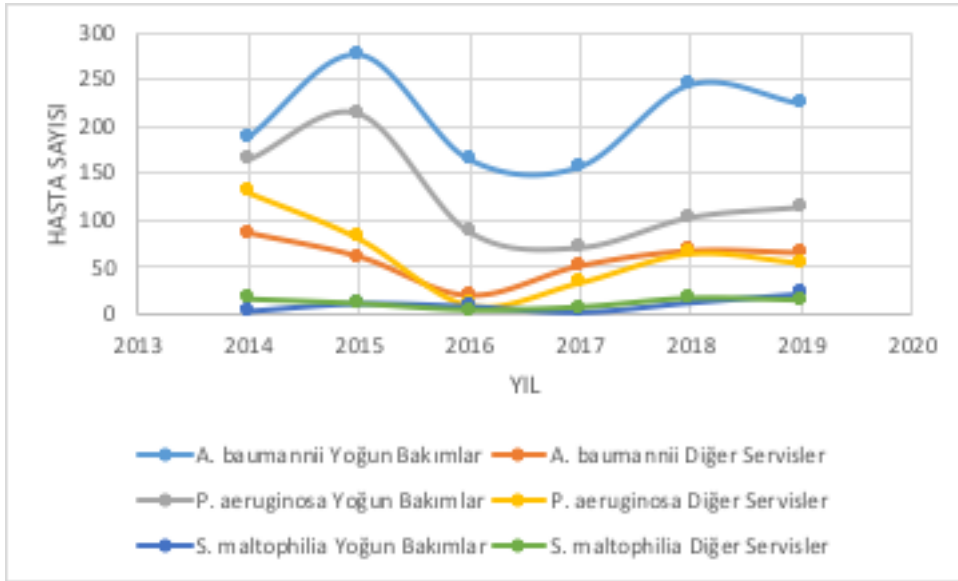
İzolatların tür düzeyinde yıllara göre dağılımına bakıldığında; *A. baumannii* 2015 ve 2018 yıllarında, *P. aeruginosa* 2014 ve 2015, *S. maltophilia* ise 2018 ve 2019 yıllarında

daha sık saptanmıştır. Ayrıca *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları 2016 yılında, *S. maltophilia* ise 2017 yılında daha düşük oranda saptanmıştır (Şekil 1).

Yoğun bakım ünitelerinde, *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatları 2015 yılında, *S. maltophilia* izolatları ise 2019 yılında daha yüksek oranda saptanmıştır. Diğer servislerde *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarının yıllar içerisindeki dağılımı Şekil 2'de izlenmektedir.



Şekil 1. İzolatların yıllar içerisinde görülme sıklığı



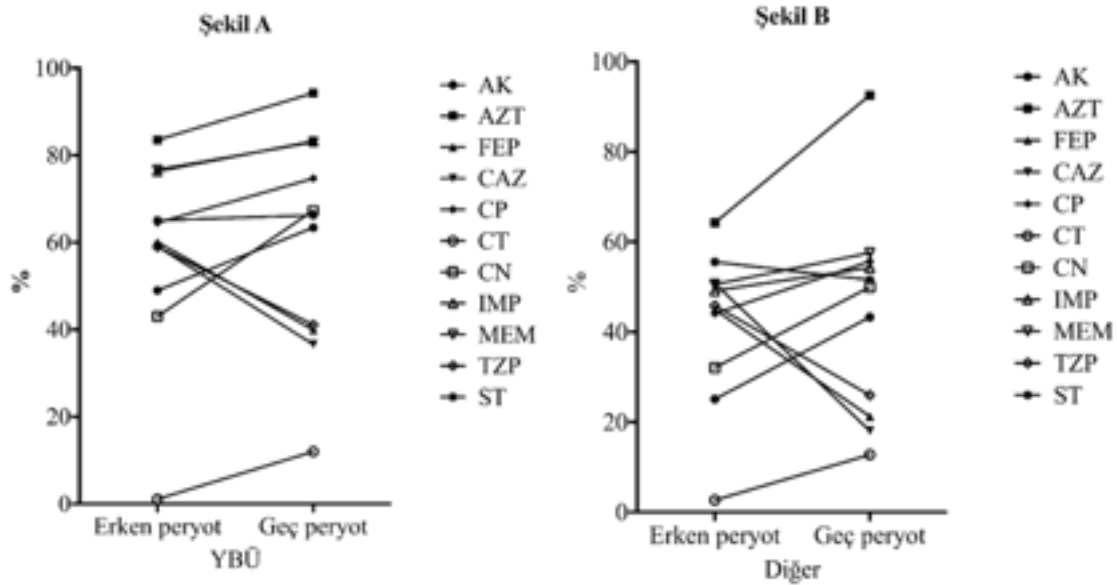
Şekil 2. İzolatların yıllar içerisinde servislere göre dağılımı

Diğer servisler: Yoğun bakım üniteleri dışında ki servisler.

Erken ve geç periyotta sırasıyla; *A. baumannii* %23,9-%15,4, *P. aeruginosa* %27,8-%28,2 ve *S. maltophilia* %2-%2,7 oranında saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatları erken periyotta ($p<0,001$), *P. aeruginosa* ($p<0,001$) ve *S. maltophilia* ($p:0,004$) izolatları ise geç periyotta anlamlı olarak daha yüksek oranda izole edilmiştir.

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan alınan solunum örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında gentamisin, amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem dirençlerinin, *P. aeruginosa* izolatlarında

ise sefepim, aztreonam, imipenem ve meropenem dirençlerinin diğer servislerde yatan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda yıllar içerisinde; amikasin, aztreonam, siprofloksasin, kolistin, gentamisin, karbapenem ve trimetoprim-sulfametaksazol direnç oranlarının arttığı, sefalosporin ve piperasilin-tazobaktam direnç oranlarının ise azaldığı saptanmıştır. Diğer servislerde yatan hastalarda farklı olarak yıllar içerisinde trimetoprim-sulfametaksazol direnç oranının azaldığı saptanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. Yoğun bakım üniteleri ve diğer servislerde çalışmaya alınan tüm izolatlarda antimikrobiyal direncin periyotlara göre değişimi

YBÜ: Yoğun bakım üniteleri, Diğer: Yoğun bakım üniteleri dışında ki servisler, Erken periyot: 2014-2016, Geç periyot: 2017-2019, TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftazidim, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, CP: Siprofloksasin, AZT: Aztreonam, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol, IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CT: Kolistin.
Erken periyot: 2014-2016 yılları arasındaki dönem.
Geç periyot: 2017-2019 yılları arasındaki dönem.

Pseudomonas aeruginosa izolatlarında, erken ve geç periyotta en fazla direnç görülen üç antimikrobiyal; aztreonam (sırasıyla, %73,6-%93,4), meropenem (sırasıyla, %42,6-%42,8) ve imipenem (sırasıyla, %41-%40) olarak saptanmıştır. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında her iki periyotta en fazla direnç görülen antimikrobiyaller; imipenem (sırasıyla, %92,9-%94,7), siprofloksasin (sırasıyla, %92,8-%94,5) ve meropenem (sırasıyla, %92,5-%94,2) olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

Pseudomonas aeruginosa izolatlarında amikasin (erken periyot-geç periyot sırasıyla; %5,5-%11,2 $p:0,001$), aztreonam (%73,6-%93,4 $p<0,001$) ve kolistin (%2-%14,5 $p<0,001$) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise gentamisin (%63,9-%89,1 $p<0,001$), amikasin (%73,7-%83,4 $p<0,001$) ve kolistin (%1,2-%11,2 $p<0,001$) dirençlerinin geç periyotta anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (Tablo 1).

Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* izolatlarında amikasin

Tablo 1. *Pseudomonas aeruginosa* ve *A. baumannii* izolatlarının antimikrobiyal direnç dağılımları

%	<i>P. aeruginosa</i> n: 1128						<i>A. baumannii</i> n: 1604																
	Erken periyot (2014-2016) n: 686		Geç periyot (2017-2019) n: 442		TOPLAM n: 1128		Erken periyot (2014-2016) n: 796		Geç periyot (2017-2019) n: 808		TOPLAM n: 1604												
	YBÜ n:465	Diğer n:221	YBÜ n:288	Diğer n:154	Toplam n:442	*p	**p	YBÜ n:753	Diğer n:375	***p	YBÜ n:629	Diğer n:167	Toplam n:796	YBÜ n:625	Diğer n:183	Toplam n:808	*p	**p	YBÜ n:1254	Diğer n:350	TOPLAM		
TZP	30	26,5	28,8	24,2	32,8	0,187	0,540	33,2	25,4	0,013	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CAZ	31,7	32	31,4	16,6	26,7	0,102	0,805	31,5	25,5	0,046	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FEP	34,4	24,7	31,4	38	31,9	0,893	0,340	35,8	22,8	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	10,4	10,3	10,4	15,4	14,3	0,065	0,061	12,5	11	0,543	65,1	59,2	63,9	91,5	80,9	89,1	<0,001	-	-	78,6	70,8	0,004	
AK	7,2	2	5,5	12,5	11,2	0,001	0,024	9,3	4,9	0,014	78,3	55,2	73,7	87,1	71,1	83,4	<0,001	0,000	82,7	63,8	<0,001		
CP	21,9	17,7	20,6	25,1	23	0,392	0,355	23,2	18,2	0,071	96,9	78	92,8	97,4	84,6	94,5	0,192	0,594	97,2	81,7	<0,001		
AZT	79,9	60,3	73,6	93,8	9,4	<0,001	0,000	84,2	70,6	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ST	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	67,3	64,4	66,7	70,1	60,7	67,9	0,616	0,308	68,8	62,3	0,032		
IMP	48,2	25,9	41	52,3	40	0,753	0,287	49,8	22,1	<0,001	96,3	79,6	92,9	97,4	85,2	94,7	0,175	0,259	96,8	82,6	<0,001		
MEM	49,3	27,6	42,6	52,7	42,8	0,949	0,398	50,6	26,1	<0,001	96	78,8	92,5	96,9	85,1	94,2	0,185	0,440	96,5	82,2	<0,001		
CT	1,7	2,9	2	14,3	14,5	<0,001	0,000	4,3	5,6	0,529	0,8	2,5	1,2	11,1	11,6	11,2	<0,001	0,000	3,6	5,1	0,257		

YBÜ: Yoğun Bakım Üniteleri, Diğer: Yoğun bakım üniteleri dışındaki servisler,

TZP: Piperasilin-Tazobaktam, CAZ: Seftezidim, FEP: Sefepim, CN: Gentamisin,

AK: Amikasin, CP: Siprofloksasin, AZT: Aztreonam, ST: Trimetoprim-Sulfametoksazol,

IMP: İmipenem, MEM: Meropenem, CT: Kolistin.

Erken periyot: 2014-2016 yılları arasındaki dönem

Geç periyot: 2017-2019 yılları arasındaki dönem

*p : Erken periyot ile geç periyotta saptanan toplam direnç oranları arasında yapılan istatistiksel test sonuçlarıdır.

**p : YBÜ yatan hastalarda erken periyot ile geç periyot direnç oranları arasında yapılan istatistiksel test sonuçlarıdır.

***p: YBÜ ve diğer servislerde saptanan toplam direnç oranları arasında yapılan istatistiksel test sonuçlarıdır.

(erken periyot-geç periyot sırasıyla; %7,2-%12,5 $p<0,024$), aztreonam (%79,9-%93,8 $p<0,001$) ve kolistin (%1,7-%14,3 $p<0,001$) dirençlerinin, *A. baumannii* izolatlarında ise amikasin (%78,3-%87,1 $p<0,001$) ve kolistin (%0,8-%11,2 $p<0,001$) dirençlerinin geç periyotta anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir (Tablo 1). *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında trimetoprim-sulfametaksazol direnci saptanmamıştır.

Tartışma

Non-fermenter gram negatif bakteriler saprofit özellikte olup, özellikle immün yetersizliği olan hastalarda fırsatçı hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler [5]. Bu mikroorganizmalar ile oluşan enfeksiyonlarda sınırlı terapötik seçenekler mevcuttur ve direnç paterni son yirmi yılda giderek artmaktadır [15]. Ayrıca gen aktarımı yoluyla direnç, duyarlı organizmaya da aktarılabilir [16]. Non-fermenter gram negatif bakterilerin antimikrobiyal direnç paterni, coğrafik bölgeye ve hatta aynı coğrafik bölgede hastaneden hastaneye değişebilmektedir [5]. Bu çalışmada kültür pozitif pnömonili yatan hastalarda, NFB'lerin dağılımı, antimikrobiyal direnç oranları ile bunların yıllar içerisinde ki değişimi analiz edilerek, ampirik tedavide kullanılacak antimikrobiyallerin belirlenmesinde yol gösterici bilgilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

En yaygın NFB olarak *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolasyonu literatürde giderek daha fazla bildirilmektedir [17, 18]. Özünel ve ark.'nın [6] 238 derin trekeal aspirat örneğini inceledikleri çalışmada, *A. baumannii* izolatları %24, *P. aeruginosa* izolatları ise %10,1 oranında bildirilmiştir. Küme ve Demirci [7] YBÜ'de alt solunum yolu örneklerinden izole edilen NFB'lerin, %67,8'inin *A. baumannii*, %31,1'inin *P. aeruginosa* ve %1,1'inin ise *S. maltophilia* izolatlarından oluşturduğunu belirtmişlerdir. Agarwal ve ark. [5] yaptıkları çalışmada 366 solunum örneğinde %27,1 oranında NFB üremesi saptamış ve bunların %63,6'sının *A. baumannii*, %25,3'ünün *P. aeruginosa* ve %4'ünün ise *S. maltophilia* olduğu belirtilmiştir. Chawla ve ark. [19]. yaptıkları çalışmada 9363 solunum örneğinin %16,4'ünde NFB üremesi saptanmış ve bunların %56,7'si *A. baumannii*, %39,3'ü *P. aeruginosa* ve %1,8'inin ise *S. maltophilia* olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak *A. baumannii* %56, *P. aeruginosa*

%39,4 ve *S. maltophilia* %4,6 oranında saptanmıştır [5, 6, 19]. Ayrıca çalışmamızda, geç periyotta *P. aeruginosa* izolatlarının görülme sıklığında artış saptanmıştır. Bu durumun *P. aeruginosa* izolatlarının, doğada yaygın olarak bulunması, dezenfektanlarda dahil olmak üzere minimal üreme koşullarında bile üreyebilmesi, değişik virulans faktörlerinin yanı sıra, birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olması, antibiyoterapi sırasında da çoklu dirençli suşlar ortaya çıkabilmesi [11] özellikleri ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Non-fermenter gram negatif bakteriler hastane ortamında, ventilatörlerden, şiltelerden ve diğer ekipmanlar ile birlikte sağlık çalışanlarının derisinden izole edilebilirler. Bu nedenle horizontal yayılımı söz konusudur [19]. Özellikle YBÜ'de, immün baskılı hastaların yatması, bu hastalarda alta yatan hastalıkların olması, hastanede yatış süresinin uzun olması, invaziv işlemlerin sıkça uygulanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin fazla kullanımı diğer servislere oranla enfeksiyonların görülme sıklığının yüksek olmasına yol açmaktadır [6, 20]. Çalışmamızda, üremelerin %72,3'ü YBÜ'de yatan hastalardan alınan örneklerde olmuştur. Ayrıca özellikle YBÜ'de kültür sonuçları beklenilmeden, kombine ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik tedavide kullanılması, direnç gelişiminin artmasına ve tedavi güçlüğüne neden olmaktadır [7]. Gazi ve ark. [21] 835 alt solunum yolu örneğini inceledikleri çalışmada YBÜ'de *A. baumannii* ve *Pseudomonas* türlerinde antibiyotik direnç oranlarının diğer servislerden izole edilen izolatlara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da YBÜ'de diğer servislere göre *A. baumannii* izolatlarında gentamisin, amikasin, siprofloksasin, imipenem ve meropenem dirençleri ile *P. aeruginosa* izolatlarında sefepim, aztreonam, imipenem ve meropenem dirençleri daha yüksek oranda saptanmıştır. Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yanlış ve kontrolsüz kullanımı; dirençli suşların seçilmesine yol açarak, enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır [6]. Buna karşın kullanımı kısıtlanan antibiyotikler ise, belirli zaman dilimi içinde yeniden etkin hale gelebilmektedir [6]. Hastanemizde YBÜ'de yıllar içerisinde; amikasin, aztreonam, siprofloksasin, kolistin, gentamisin, karbapenem ve trimetoprim-sulfametaksazol direnç oranlarının arttığı, buna karşın sefalosporin ve piperasilin-tazobaktam direnç oranlarının azaldığı saptanmıştır. Ayrıca

A. baumannii izolatlarında amikasin ve kolistin, *P. aeruginosa* izolatlarında ise amikasin, aztreonam, kolistin direncinin yıllar içerisinde anlamlı oranda artış gösterdiği belirlenmiştir.

Bakteriyel dirence karşı geliştirilmiş en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotikler karbapenemler olarak bilinmektedir [5, 6]. Bu antibiyotikler önemli bakteriyel enfeksiyonlarda ampirik tedavide sıklıkla kullanılmaktadır [22]. Ancak son yıllarda *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türü NFB'lerin bu antibiyotiklere karşı yüksek direnç geliştirdiği gözlenmektedir [5, 6, 22]. Agarwal ve ark. [5] YBÜ'de yatan hastalarda yaptıkları çalışmada, karbapenem direncini *A. baumannii* izolatlarında %90'dan, *P. aeruginosa* izolatlarında ise %50'den daha yüksek oranda bildirmişlerdir. Baumgart ve ark [23] yaptıkları çalışmada, *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncini %80 olarak saptamışlardır. Memish ve ark. [24] ise *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncini %5,4 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada bildirilen düşük direnç oranının çalışmaya alınan izolatların çoğunun toplum kökenli olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak karbapenem direnci, *A. baumannii* izolatlarında %90'dan, *P. aeruginosa* izolatlarında ise %40'dan fazla saptanmıştır [5, 23]. Saptadığımız yüksek direnç oranları nedeni ile ampirik tedavide karbapenemlerin tek başına kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. *Acinetobacter baumannii* izolatlarının, zorlu çevresel şartlar ile karşılaştığında hızlı bir şekilde direnç faktörleri geliştirmesi, hastanelerde endemik olmasına yol açmıştır [25]. Son yirmi yılda tüm dünyada, enfeksiyon ve salgınların en önemli nedenlerindedir [25]. Sınırlı tedavi seçenekleri yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi veya eski ilaçların yeniden değerlendirilmesine yol açmıştır [22]. Bu durum nefrotoksik ve nörotoksik yan etkileri nedeni ile kullanımından kaçınılan kolistin yeniden kullanımına neden olmuştur [25]. Polimiksinlerin, tek veya diğer antimikrobialer ile kombinasyonu ampirik tedavide en çok kullanılan seçenektir [8]. Ancak uygun olmayan kullanım, kolistin direncine yol açmış ve bu durum *A. baumannii* izolatlarında, önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmıştır [22, 26]. Kolistin direncinin her geçen gün arttığı bilinmektedir [8]. Güney Avrupa'da yapılan çok merkezli (Yunanistan, İtalya ve İspanya) çalışmada ventilatör ilişkili pnömonili hastaların

solunum örneklerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında, kolistin direncinin %47,7 oranına ulaştığı bildirilmiştir [27]. Hastanemizde kolistin direnci, *A. baumannii* izolatlarında erken periyotta %1,2 iken, geç periyotta %11,2 oranına yükselmiştir. Ayrıca *P. aeruginosa* izolatlarında bu oranın, %2'den %14,5'e yükseldiği saptanmıştır. Direnç oranlarında ki artışın son yıllarda hastanemizde kolistin kullanımının artışı ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hayatı tehdit eden alt solunum yolu enfeksiyonları için iyi bir seçenek olarak kabul edilen aminoglikozitlere direnç oranları literatür ile uyumlu olarak; *P. aeruginosa* izolatlarında %15'den daha az iken, *A. baumannii* izolatlarında %90 oranlarına ulaşmıştır [18, 19]. Ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde aminoglikozidlerin tek başına kullanımı önerilmezken, ikinci bir antimikrobiyal ile birlikte kullanımı tavsiye edilmektedir [10]. Periyotlar karşılaştırıldığında aminoglikozid direncinin her iki türde de giderek arttığı saptanmıştır. Bu durumun, hastanemizde aminoglikozid kullanımının son yıllarda artması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, antibiyotiklerin yoğun ve kontrolsüz kullanımı dirençli suşların sayısını ve dağılımını arttırmaktadır. Bu nedenle YBÜ başta olmak üzere hastanelerde NFB'lerin dağılım özellikleri ve ilaç direnç oranları hakkındaki bilgileri kavramak, antibiyotiklerin doğru ve etkin kullanımının yanı sıra ilaç direnç oranlarının da azaltılabilmesi için oldukça önemlidir. Kültür ve antibiyogram sonuçlarının beklenilemediği durumlarda uygun ampirik tedavinin başlanılabilmesi için her hastanenin duyarlılık profilini belirlemesi önemlidir. Hastanemizde yıllar içerisinde *A. baumannii* izolatlarında gentamisin, amikasin ve kolistin, *P. aeruginosa* izolatlarında ise amikasin, aztreonam, kolistin direncinde artış olduğu saptanmıştır. Buna rağmen her iki türde de kolistin en düşük direnç oranına sahip antimikrobiyaldir. Ayrıca çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarında kolistinden sonra en duyarlı antimikrobialer aminoglikozidler olduğu belirlenmiştir.

Çıkar ilişkisi Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis* 2014;71:292-301. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12125>
2. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context* 2018;7:212527. <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
3. Doi Y, Murray GL, Peleg AY. *Acinetobacter baumannii*: evolution of antimicrobial resistance-treatment options. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:85-98. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398388>
4. İnce N, Geyik MF, Özdemir D, Danış A. A comparison of the antibiotic susceptibility rates *Pseudomonas aeruginosa* strains causing hospital acquired infections according to years. *ANKEM Derg* 2014;28:94-99.
5. Agarwal S, Kakati B, Khanduri S, Gupta S. Emergence of carbapenem resistant non-fermenting gram-negative bacilli isolated in an ICU of a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res* 2017;11:4-7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24023.9317>
6. Özünel I, Boyacıoğlu Zİ, Güreser AS, Taylan Özkan HA. Çorum eğitim ve araştırma hastanesinde derin trekeal aspirat örneklerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* suşlarının antimikrobiyal duyarlılık paternlerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2014;71:81-88. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2014.76093>
7. Küme G, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerindeki hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen non-fermantatif gram-negatif bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıkları ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörleri. *DEÜ Tıp Fak Derg* 2012;26:37-44.
8. Amaya Villar R, Garnacho Montero J. How should we treat acinetobacter pneumonia? *Curr Opin Crit Care* 2019;25:465-472. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000649>
9. Jung SY, Lee SH, Lee SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care* 2017;21:319. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>
10. Lynch JP, Zhanel GG, Clark NM. Emergence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:326-345. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602583>
11. Ozdemir M, Erayman I, Gundem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2009;23:127-132.
12. Klinik örnekten sonuç raporuna uygulama rehberi. Solunum sistemi örnekleri. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Yayınları 2015;44-55. Erişim adresi: <https://www.klimud.org/public/uploads/files/solunum-sistemi-ornekleri.pdf>. Erişim tarihi 12 Nisan 2020
13. Cockerill FR, Patel JB, Alder J, et al. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Twenty-third informational supplement. *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2013;23:1-206. Available at: <https://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-M100S23-susceptibility-testing-2013-no-protection.pdf>. Accessed April 12, 2020
14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Available at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/. Accessed April 04, 2020
15. Tripathi PC, Gajbhiye SR, Agrawal GN. Clinical and antimicrobial profile of *Acinetobacter* spp: an emerging nosocomial superbug. *Adv Biomed Res* 2014;3:13. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.124642>
16. Wendel AF, Brodner AH, Wydra S, et al. Genetic characterization and the emergence of metallo-β-lactamase GIM 1 in *Pseudomonas* species and *Enterobacteriaceae* during a long-term outbreak. *Antimicrob Ag Chemother* 2013;57:5162-5165. <https://doi.org/10.1128/AAC.00118-13>
17. Malini A, Deepa EK, Gokul BN, Prasad SR. Nonfermenting gram-negative bacilli infections in a tertiary care hospital in Kolar, Karnataka. *J Lab Physicians* 2009;1:62-66. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.59701>
18. Hao D, Hu Z, Liu X, et al. Analysis of the distribution characteristics and drug resistance of non-fermenting bacterial infection in intensive care unit from 2009 to 2015. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2016;28:439-444. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.2095-4352.2016.05.012>
19. Chawla K, Vishwanath S, Munim FC. Nonfermenting gram-negative bacilli other than *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* Spp. causing respiratory tract infections in a tertiary care center. *J Glob Infect Dis* 2013;5:144-148. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.121996>
20. Öncül A, Koçulu S, Elevli K. Bir devlet hastanesinin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2012;46:60-66.
21. Gazi H, Ecemis T, Kurutepe S, Gürsev N, Sürücüoğlu S. Hastanede yatan hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilen gram-negatif bakterilerde antimikrobiyal direnç. *KLİMİK Derg* 2011;24:112-115. <https://doi.org/10.5152/kd.2011.27>

22. Malekzadegan Y, Abdi A, Heidari H, Moradi M, Rastegar E, Saraie HSE. In vitro activities of colistin, imipenem and ceftazidime against drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates in the south of Iran. BMC Res Notes 2019;12:301. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4344-7>
23. Baumgart AMK, Molinari MA, Silveira AC. Prevalence of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in high complexity hospital. Braz J Infect Dis 2010;14:433-436. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702010000500002>
24. Memish ZA, Shibl AT, Kambal AM, Ohaly YA, Ishaq A, Livermore DM. Antimicrobial resistance among non-fermenting gram-negative bacteria in Saudi Arabia. J Antimicrob Chemother 2012;67:1701-1705. <https://doi.org/10.1093/jac/dks091>
25. Lee YT, Sun JR, Wang YC, et al. Multicenter study of the risk factors for mortality in patients with *Acinetobacter* bacteremia receiving colistin treatment. Int J Antimicrob Agents 2020;55:105956. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105956>
26. Shah AA, Jamil B, Naseem S, et al. Susceptibility pattern of tracheal tube isolates from intensive care unit of Fauji Foundation Hospital Rawalpindi. J Pak Med Assoc 2019;69:981-984.
27. Nowak J, Zander E, Stefanik D, et al. High incidence of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates collected from patients with ventilator-associated pneumonia in Greece, Italy and Spain as part of the MagicBullet clinical trial. J Antimicrob Chemother. 2017;72:3277-3282. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx322>

Etik onayı: Çalışmanın etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020-GOKAE-0147).

Yazarların makaleye olan katkıları

T.M. ve R.Ö. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. S.G.Y. ve A.A.G. teoriyi geliştirmiş ve materyal metod bölümünü düzenlemişlerdir. B.O.P. ve T.M. sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirilmesini yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü T.M. tarafından yazılmış, S.K. gözden geçirmiş ve gerekli düzenlemeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Peyronie cerrahisinde hasta memnuniyetine etki eden faktörler

Factors affecting patient satisfaction in peyronie surgery

Aykut Başer, Sinan Çelen, Salih Bütün, Yusuf Özlülerden, Okan Alkış, Cihan Toktaş, Tahir Turan

Gönderilme tarihi: 01.05.2020

Kabul tarihi: 01.07.2020

Özet

Amaç: Penil eğriliğin en sık nedeni olan peyronie hastalığı için hala en etkili tedavi yöntemini cerrahi müdahaleler oluşturmaktadır. Fonksiyonel ve kozmetik sonuçları olan peyronie cerrahisinde hasta memnuniyetine etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: 2012-2019 yılları arasında peyronie hastalığı tanısı konulmuş ve peyronie cerrahisi önerilmiş hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. 1. yıl kontrollerinde hastaların erektil kapasite, rezidüel / tekrarlayan penil deformite, penil uzunluk ve potansiyel komplikasyonlar açısından preoperatif kayıtları ile birlikte değerlendirildi ve memnuniyet düzeyleri ölçülerek etki eden faktörler araştırıldı.

Bulgular: Plikasyon cerrahisi (Grup 1) geçiren 27 hasta, İnsizyon safen ven greft cerrahisi (Grup 2) geçiren 21 hasta saptandı. Grup 1'de hasta memnuniyet %83,33, Grup 2'de %67,14 saptandı. Grup 2'de penil kısalma miktarı (2,71±1,41 cm) Grup 1'e (1,14±0,91 cm) göre daha fazla gözlendi. Hastaların memnuniyetine etki eden parametreler incelendiğinde; penis boyu kısalmasıyla ($p=0,036$), cerrahi öncesi erektil disfonksiyon varlığını belirtmekle ($\rho=-,375$, $p=0,009$), plak varlığıyla ($p=0,002$), eşlik eden komorbid hastalık varlığıyla ($p<0,001$), şikayet tekrarı varlığıyla ($p=0,006$) hasta memnuniyeti arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Peyronie hastalığında cerrahi yöntemler en etkili tedavi yöntemleri olarak önerilmektedir. Hastaların postoperatif penil kısalma ve kurvatür rekürrensi açısından preoperatif iyi bir bilgilendirme yapılması hasta memnuniyetlerini artırabilir.

Anahtar kelimeler: Peyronie hastalığı, peyronie cerrahisi, penil kısalma, IIEF-5.

Başer A, Çelen S, Bütün S, Özlülerden Y, Alkış O, Toktaş C, Turan T. Peyronie cerrahisinde hasta memnuniyetine etki eden faktörler. Pam Tıp Derg 2020;13:705-713.

Abstract

Purpose: Surgical interventions are still the most effective treatment management for peyronie disease, which is the most common cause of penile curvature. We aimed to investigate the factors affecting patient satisfaction in peyronie surgery with functional and cosmetic results.

Material method: The records of patients who had been diagnosed with peyronie disease between 2012-2019 and who had been recommended peyronie surgery were retrospectively analyzed. In the 1st year controls, the patients were evaluated together with their preoperative records in terms of erectile capacity, residual / recurrent penile deformity, penile length, and potential complications, and the factors affecting the effects were investigated by measuring their satisfaction levels.

Results: Twenty-seven patients undergoing plication surgery (Group 1), and 21 patients undergoing incision and saphenous vein graft surgery (Group 2) were identified. Patient satisfaction was 83.33% in group 1 and 67.14% in group 2. Penile shortening (2.71±1.41 cm) was higher in Group 2 than Group 1 (1.14±0.91 cm). When the parameters affecting the satisfaction of the patients are examined; there was a negative correlation between penile length ($p=0.036$), presence of erectile dysfunction before surgery ($p=0.009$), presence of plaque ($p=0.002$), presence of comorbid diseases ($p<0.001$), presence of any recurrent complaints ($p=0.006$) and patient satisfaction.

Aykut Başer, Dr. Öğr. Üye, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0003-0457-512X) (Sorumlu Yazar)

Sinan Çelen, Dr. Öğr. Gör. Pamukkale Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sinancelen@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4309-2323)

Salih Bütün, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: salihbutun92@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5969-0371)

Yusuf Özlülerden, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yusufozlu35@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6467-0930)

Okan Alkış, Dr. Öğr. Üye. Kütahya SBÜ Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye, e-posta: okanalks@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-6116-9588)

Cihan Toktaş, Dr. Öğr. Üye. Kütahya SBÜ Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye, e-posta: drctoktas@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6034-7896)

Tahir Turan, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: tturan@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-1787-3233)

Conclusion: Surgical methods are recommended as the most effective treatment methods in Peyronie disease. Providing a good preoperative information in terms of postoperative penile shortening and curvature recurrence may increase patient satisfaction.

Key words: Peyronie disease, peyronie surgery, penile shortening, IIEF-5.

Baser A, Celen S, Butun S, Ozlulerden Y, Alkiş O, Toktas C, Turan T. Factors affecting patient satisfaction in peyronie surgery. Pam Med J 2020;13:705-713.

Giriş

Peyronie hastalığı (PH), peniste eğriliğe, erektil disfonksiyona (ED), penisin ereksiyonu sırasında ağrıya ve peniste kısalmaya yol açan, tunika albuginea kalsifikasyonunun eşlik ettiği veya etmediği plak formasyonunun eşlik ettiği edinilmiş bir hastalıktır [1-4]. Penis eğriliğinin en sık nedeni olan PH'nin prevalansının %2-13 arasında olduğu bildirilmektedir [5]. Hastalığın patofizyolojisinde en uzlaşılan teori; tekrarlayan mikrotravmalar sonrasında oluşan inflamasyon ile fibroblast proliferasyonu ve sonrasında oluşan anormal kollajen birikimi olduğu düşünülmektedir [6].

Peyronie hastalığı için en sık kabul gören patofizyoloji ile uyumlu olarak; ağrı, hassasiyet ile progresif deformite oluşumu görülen akut faz ve ağrının azaldığı / geçtiği, deformitenin stabil hale geldiği kronik faz olarak hastalık 2 fazdan oluşmaktadır. Güncel tedavi algoritmaları araştırılmaya devam etse de cerrahi tedavi kronik PH hastaları için önerilmeye devam etmektedir [3, 7]. PH için önerilen cerrahi yöntemleri 3 başlık altında kategorize edebiliriz. Bunlar; penil kısaltma prosedürleri, penil uzatma prosedürleri ve penil protez implantasyonudur [8]. Uygulanacak cerrahi tedavinin seçiminde penis uzunluğu, eğriliğin derecesi ve erektil disfonksiyonu varlığı önemli rol oynamaktadır. Tedavide amaç koital fonksiyonları iyileştirmek ve hem hasta hem de partneri için tatmin edici ereksiyon kapasitesini korumaktır. Hangi yöntem seçilirse seçilsin hastaların memnuniyetini etkilediği düşünülen penis kısalması, ED, peniste his kaybı, eğriliğin tekrarlaması, penil ağrı gibi takiplerde komplikasyonlar görülmektedir.

Bu çalışmamızdaki amacımız; kliniğimizde Peyronie cerrahisi uygulanan hastaların memnuniyet derecelerine etki eden faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2012-2019 yılları arasında, detaylı tıbbi öykü ve fizik muayene bulguları ile PH tanısı konulmuş ve Peyronie cerrahisi uygulanmış hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların kurvatür dereceleri 3 ekseninde (sağ veya sol yandan çekim, üstten çekim ve karşıdan çekim) fotoğraf çekimi ile değerlendirildi. Erektil fonksiyon, vazoaaktif bir madde ile kombine enjeksiyon ve stimülasyon (CIS) testi ile değerlendirildi. Eğrilik derecesi, CIS ve / veya fotoğraflarda maksimum ereksiyon sırasında bir açı ölçer kullanılarak ölçüldü. Cerrahi teknik tercihi (plikasyon veya plak insizyon safen ven greftleme) hastaların ereksiyon kapasitesi, penil uzunluk, kurvatürün derecesi ve kurvatürün kompleks olmasına göre belirlendi. Toplam 48 hastaya plikasyon veya plak insizyon safen ven greftleme cerrahisi uygulandı. Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamız Helsinki Deklarasyonu'nda tanımlanan etik ilkelere uygun olarak, yerel etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Cerrahi teknik

Plikasyon cerrahisi için Essed ve Schroder tarafından tariflenen plikasyon yöntemi uygulandı [9]. Cerrahide 2-0 emilemeyen, sentetik, örgülü polyester tercih edilmiştir. Plak insizyonu safen ven greftleme cerrahisi için nörovasküler demet korunarak plak H şeklinde insize edildi ve kalp damar cerrahisi tarafından alınan safen ven 4-0 veya 5-0 poliadaxon ile suture edildi. Suni ereksiyon sonrası mükemmel düzelme için, gerekli olan durumlarda plikasyon sutureleri konuldu.

Takip protokolü

Hastaların erektil kapasitesi ve penil deformite durumu ilk olarak ameliyat sonrası 3. ayda değerlendirildi. Birinci yılın sonunda kapsamlı bir genel değerlendirmeye davet

edildiler. Kontrole başvuran hastalar erektil kapasite, rezidüel / tekrarlayan penil deformite, penil uzunluk ve potansiyel komplikasyonlar açısından değerlendirildi. Gelemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan hastalara 1. yıl ameliyat memnuniyetlerini ölçmek için; 0 (hiç memnun değilim) – 100 (çok memnun) puan aralığında puanlandırılan bir memnuniyet puanı vermeleri istendi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnow / Shapiro-Wilks testi ile test edildi. Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama, ortanca, standart sapma ve minimum-maksimum ifadeleri kullanıldı. İki bağımsız grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında veriler normal dağılım gösteriyor ise Student t test, normal dağılım göstermiyorsa Mann Whitney-U testleri kullanıldı. Kategorize verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare / Fisher exact test kullanıldı. Bağımlı gruplarda önce ve sonra ölçümler için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Memnuniyet derecesine etki eden faktörlerin değerlendirilmesinde sürekli değişkenler için Pearson korelasyon analizi, kategorik değişkenler için spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Temel demografik özellikler ve parametreler

PH tanısı almış tüm hastalar en az 1 yıl süre ile (akut faz dönemi) medikal tedavi (Kolşisin 0,5 mg, Pentoksifilin 600 mg, NSAİ kombinasyonu) almıştır. En az 6 ay ağrısız periyod sonrası cerrahi işlem uygulandı. Plikasyon cerrahisi (Grup 1) geçiren 27 hastanın yaş ortalaması $50,40 \pm 12,88$ yıl, insizyon safen ven greft cerrahisi (Grup 2) geçiren 21 hastada ise $53,95 \pm 9,77$ yıl idi. PH semptom süresi Grup 1'de $36,03 \pm 34,98$ ay, Grup 2'de $21,95 \pm 16,10$ ay olarak saptandı. Gruplar arasında preoperatif penis boyu arasında fark saptanmadı. Preoperatif IIEF-5 skorları Grup 2'de daha düşük saptandı. Ağrılı ereksiyon varlığı ve fizik muayenede plak

saptanması Grup 2'de Grup 1'e göre daha sık görülmektedir. Grup 1'deki hastaların, Peyronie cerrahisi öncesi akut dönemde önerilen medikal tedaviye devam etmesinin Grup 2'ye göre daha düşük olduğu saptandı. Kurvatür özelliklerine göre Grup 1'de %66,6 ile en sık ventral kurvatür, Grup 2'de en sık dorsal kurvatür (%42,9) daha sık görülmektedir. Grupların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de, kurvatür özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Postoperatif sonuçlar

Peyronie cerrahisi uygulanan hastaların 1. yıl penis boyu ve IIEF-5 skorları gruplar arasında benzer bulundu. Penisteki kılcalma miktarı Grup 1 için $1,14 \pm 0,91$ cm iken Grup 2 için $2,71 \pm 1,41$ cm olarak saptandı. Grup 2'de Grup 1'e göre daha fazla kılcalma gözlemlendi ($p < 0,001$) (Tablo 3). IIEF Skor Değişiminde ise Grup 2'de $6,66 \pm 6,20$ puan, Grup 1'de ise $2,74 \pm 4,16$ puanlık artış saptandı. Grup 2'deki artış istatistiksel olarak daha fazla idi ($p = 0,018$) (Tablo 3). Preoperatif ve postoperatif 1. yıl IIEF-5 skoru ve penis boyu ölçümlerinin değişimi tekrarlı ölçümler varyans analizi ile incelendiğinde her iki grupta da penis boyunda kılcalma ve IIEF-5 skorlarında artma saptanmıştır (Tablo 4). 1. yılda şikâyet tekrarı Grup 1'de %25,9, Grup 2'de ise %33,3 olarak saptanmıştır. Her iki grupta şikâyet tekrarı açısından benzer bulunmuştur. Uygulanan cerrahi ile ilgili memnuniyet değerlendirilmesinde; Grup 1'deki hastaların %83,33'ü Grup 2'deki hastalar ise memnuniyetlerini %67,14 olarak bildirmişlerdir (Tablo 3). Tüm hastaların memnuniyetine etki eden parametreler birlikte incelendiğinde; hasta yaşı arttıkça memnuniyet azalması sınırdan anlamlı saptandı ($r = -0,280$, $p = 0,054$). Penis boyu kısalmasıyla ($r = -0,304$, $p = 0,036$), cerrahi öncesi erektil disfonksiyon varlığını belirtmekle ($r = -0,375$, $p = 0,009$), plak varlığıyla ($r = -0,432$, $p = 0,002$), eşlik eden komorbid hastalık varlığıyla ($r = -0,544$, $p < 0,001$), şikâyet tekrarı varlığı ($r = -0,388$, $p = 0,006$) ile hasta memnuniyeti arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 5).

Tablo 1. Peyronie cerrahisi geçiren hastaların temel demografik ve klinik özellikleri

		Grup 1 (Plikasyon) Ortalama ± SD (n=27)	Grup 2 (İnsizyon greft) Ortalama ± SD (n=21)	p
Yaş (Yıl)		50,40±12,88	53,95±9,77	0,301 [▲]
Semptom Süresi (Ay)		36,03±34,98	21,95±16,10	0,715 [✳]
Preoperatif Penis Boyu (cm)		13,46±2,19	14,50±2,42	0,127 [▲]
Preoperatif IIEF-5 Skor		16,59±5,86	12,66±6,46	0,033[▲]
Ağır Ereksiyon varlığı	Var n (%)	9 (33,3)	15 (71,4)	0,009[◊]
	Yok n (%)	18 (66,7)	6 (28,6)	
Eretil Disfonksiyon varlığı	Var n (%)	4 (14,8)	9 (42,9)	0,030[◊]
	Yok n (%)	23 (85,2)	12 (52,1)	
Fizik Muayenede Plak Varlığı	Var n (%)	8 (29,6)	20 (95,2)	<0,001[◊]
	Yok n (%)	19 (70,4)	1 (4,8)	
Penise Travma Öyküsü Varlığı (Zorlu cinsel ilişki, Erekte penisi bükme gibi)	Var n (%)	6 (22,2)	2 (9,5)	0,437 [*]
	Yok n (%)	21 (77,8)	19 (90,5)	
Kororbidite varlığı (Diyabet, Hipertansiyon vb.)	Var n (%)	5 (18,5)	10 (47,6)	0,031[◊]
	Yok n (%)	22 (81,5)	11 (52,4)	
Sigara Kullanımı	Var n (%)	15 (55,6)	6 (28,6)	0,062 [◊]
	Yok n (%)	12 (44,4)	15 (71,4)	

IIEF-5; Uluslararası erektil fonksiyon indeksi,

▲ Stutend t test, ✳Mann Whitney-U test, ◊ki-kare test, * fisher exact test

Tablo 2. Peyronie cerrahisi uygulanan hastaların kurvatür özellikleri

	Grup 1 (Plikasyon) (n=27)	Grup 2 (İnsizyon greft) (n=21)
Dorsal Kurvatür n (%)	2 (7,4)	9 (42,9)
- 0-30* n (%)	0 (0)	4 (19)
- 30-60* n (%)	2 (7,4)	5 (23,9)
Ventral Kurvatür n (%)	18 (66,6)	4 (19)
- 0-30* n (%)	8 (29,6)	2 (9,5)
- 30-60* n (%)	10 (37)	2 (9,5)
Lateral (Sağ / Sol) Kurvatür n (%)	11 (40,7)	18 (85,7)
- 0-30* n (%)	7 (25,9)	6 (28,5)
- 30-60* n (%)	4 (14,8)	10 (47,6)
- 60-90* n (%)	0 (0)	2 (9,5)

Tablo 3. Hastaların postoperatif klinik özellikleri

		Grup 1 (Plikasyon) Ortalama ± SD (n=27)	Grup 2 (İnsizyon greft) Ortalama ± SD (n=21)	p
Postoperatif Penis Boyu (cm)		12,30±2,28	11,30±3,51	0,244 [▲]
Peniste Kısalmaya (cm)		1,14±0,91	2,71±1,41	<0,001
Postoperatif IIEF-5 Skor		19,33±5,84	19,33±4,91	1*
IIEF Skor Değişimi		2,74±4,16	6,66±6,20	0,018[▲]
Hasta Memnuniyeti (%)		83,33	67,14	0,003[*]
Postoperatif Şikayet Tekrarı	Var n (%)	7 (25,9)	7 (33,3)	0,574 [°]
	Yok n (%)	20 (74,1)	14 (66,7)	
Postoperatif Penil Rehabilitasyona uyum	Evet n (%)	3 (11,5)	13 (61,9)	<0,001[°]
	Hayır n (%)	24 (88,5)	8 (38,1)	

IIEF-5; Uluslararası erektil fonksiyon indeksi,

▲ Stutend t test, *Mann Whitney-U test, °ki-kare test

Tablo 4. Preoperatif ve postoperatif 1. Yıl IIEF-5 skoru ve penis boyu ölçümlerinin değişimi

	Grup 1 (Plikasyon) Ortalama±SD		p	Grup 2 (İnsizyon greft) Ortalama±SD		p
	Preoperatif	Postoperatif		Preoperatif	Postoperatif	
IIEF-5 Skor Değişimi	16,59±5,86	19,33±5,84	0,004	12,66±6,46	19,33±4,91	0,001
Penis Boyu Değişimi (cm)	13,46±2,19	12,30±2,28	<0,001	14,50±2,42	11,30±3,51	<0,001

IIEF-5; Uluslararası erektil fonksiyon indeksi

Tartışma

Peniste eğriliğe, erektil disfonksiyona (ED), penisin ereksiyonu sırasında ağrıya ve peniste kısalmaya yol açan PH için medikal tedavi ile istenilen başarı halen elde edilememiştir [10]. Bu durum cerrahi tedavinin yerini daha da kıymetli kılmaktadır. Uygulanan yöntemlerde penis uzunluğu, eğriliğin derecesi, erektil disfonksiyonu varlığı önemli rol oynamaktadır. Tedavide amaç koital fonksiyonları iyileştirmek, hem hasta hem de partneri için tatmin edici ereksiyon kapasitesini korumaktır. Bunlardan en çok göze çarpan penis uzunluğunun restore edilmesi ürologlar için gerçek bir zorluktur [10].

Penil plikasyon genellikle ameliyat sonrası cinsel doyum ve erektil fonksiyon dikkate alındığında en iyi sonucu verir. Ancak 60 derece veya daha az kurvatürü olan hastalar ile bu prosedür sonrası ortaya çıkabilecek

ek kısalmayı tolere edebilecek yeterli penis uzunluğuna sahip hastalar için önerilmektedir. Literatürde plikasyon teknikleri için %55 ila %100 arasında memnuniyet oranı belirtmiştir [11-17]. Çalışmamızda ise plikasyon cerrahisi için memnuniyet oranını literatür ile uyumlu olarak bulduk. Penil plikasyon cerrahi sonuçları için; Gholami ve Lue [16] 132 hasta içeren çalışmalarında nüksü %15, penil kısalmayı ise 0,5-1,5 cm arasında bildirmiştir. Bir başka çalışmada Van Der Horst ve ark. [14] 50 hastadan oluşan çalışmalarında %10 hastada cinsel ilişki kurabilecek düzelmeye sağlanamadığını, hastaların %74'ünde penil kısalmaya olduğunu bildirmişlerdir. Tahra ve ark. [18] 35 hasta içeren çalışmalarında plikasyon cerrahisi uyguladıkları 19 hastada, rekürren kurvatürü %15,7 olarak saptamışlar. Aynı çalışmada postoperatif dönemde hastaların penis boyunda 2,1±0,9 cm kısalmaya, IIEF-5 skorunda ise 3,4±1,3 puan artış saptamışlardır [18]. Kadırov ve ark. [19]

Tablo 5. Memnuniyet derecesini etkileyen faktörler ile korelasyonu

	Yaş	IIEF_5 Skor Değişimi	Penis Boyundaki Değişim	Ağrılı Ereksiyon Varlığı	Erektile Disfonksiyon Varlığı	Fizik Muayenede Plak Varlığı	Eşlik Eden Sistemik Hastalık	Postoperatif Penil Rehabilitasyona uyum	Postoperatif Şikayet Tekrarı
Memnuniyet									
Deresi	-,280	,039	-,304	-,093	-,375	-,432	-,544	-,151	-,388
Sig. (2-tailed)	,054*	,791*	,036*	,529	,009**	,002**	,000**	,310**	,006**
n	48	48	48	48	48	48	48	47	48

IIEF-5; Uluslararası erektil fonksiyon indeksi, * pearson korelasyon, ** spearman korelasyon

deglove edilen ve edilmeyen penil plikasyonları karşılaştırdığı çalışmada deglove ederek penil plikasyon yaptıkları peyronie hastalarında IIEF-5 skorlarında işlem öncesi $17,69 \pm 4,82$ iken işlem sonrası $17,65 \pm 4,90$ ile azalma ve peniste 0-3 cm arasında kısılma belirtmişlerdir. Literatürde penil kısılmanın aksini belirten yayınlar da mevcuttur. Taylor ve Levine [20] plikasyon cerrahisi uyguladıkları hastalarda penil uzunlukta 0,6 cm objektif toplam uzunluk kazancı bulduklarını belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda rekürren kurvatür varlığını %25,9 olarak literatürden yüksek oranda saptadık. Bunun nedeni olarak penil plikasyon uygulanan hastaların %88,5'inin postoperatif dönemde penil rehabilitasyon önerilerine uymamaları olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda penil plikasyon uygulanan hastalarda literatürün geneli ile uyumlu olarak penil kısılma saptadık. Bu kısılma miktarları ise $1,14 \pm 0,91$ cm ile literatürden daha düşük idi. IIEF-5 skor değişiminde ise $2,74 \pm 4,16$ puanlık bir artış saptadık.

Peyronie plak insizyon greft cerrahisi şiddetli kurvatürü veya kompleks kurvatürleri olan, kum saati deformitesi olan, PH'na ek olarak önemli penil kısılması olan erkeklerde tunikanın uzatıldığı prosedür olarak önerilmektedir. Bu prosedürde günümüzde en sık kullanılan otolog greft materyalini ven greftleri oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalarda ven grefti ile peniste düzelleme oranı %60-100 arasında, hasta memnuniyeti oranları ise %75,5-100 olarak belirtilmiştir [21-28]. Bu prosedürde en önemli konuyu erektil fonksiyon oluşturmaktadır. Bu prosedürde Tahra ve ark. [18] 16 hastanın IIEF-5 skorlarında $3,1 \pm 1,8$ puan artış saptamışlardır. Benzer şekilde Hsu ve ark. [29] da preoperatif IIEF skoru $19,7 \pm 2,8$ olan hastaların, postoperatif dönemdeki skorlarının $21,6 \pm 2,2$ 'ye yükseldiğini saptamışlardır. Bu prosedür için literatürde penil kısılma oranı %0-40 arasında, rekürrens oranı %0-16,7 oranında bildirilmektedir [12, 18, 21-25, 30, 31]. Penil kısılmanın aksine literatürde bu prosedür için de peniste uzama olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur. Taylor ve Levine [20] greft cerrahisi uyguladıkları hastalarda penil uzunlukta 0,2 cm'lik bir objektif uzama, Yurkanin ve ark. [24] ise erekte olmayan peniste 2,1 cm'lik ortalama penil uzama bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda genel literatür bilgisi ile uyumlu olarak peniste kısılma ve IIEF-5 skorlarında artış saptadık. Memnuniyet oranımızı ise %67,14 ile literatürden daha düşük saptadık.

Peyronie cerrahisi önemli oranda komplikasyon ile ilişkili olabilir [32]. Bu komplikasyonlar da memnuniyeti etkileyebilir. Memnuniyete etki eden önemli faktörler arasında penil kısılma, kurvatür nüksü, erektil disfonksiyon varlığı bulunmaktadır. Peyronie cerrahisi hasta memnuniyeti ile ilgili olarak yaptığımız korelasyon analizinde, hasta memnuniyetine etki eden faktörler; penis boyutundaki kısılma, fizik muayenede ele gelen plak varlığı, PH'na eşlik eden erektil disfonksiyon varlığı, eşlik eden komorbid hastalıklara sahip olunması ve kurvatürün tekrarlanması olarak bulundu. Hasta memnuniyeti için, cerrahi sonuç açısından hastanın gerçekçi beklentilerini karşılamayı amaçlayan kapsamlı bir preoperatif danışmanlığın zorunlu olduğu ve danışmanlık sırasında hastaların beklentilerini uzunluk ve çevre restorasyonu açısından yönetmenin çok önemli olduğu vurgulanmaktadır [33, 34].

Çalışmamızın retrospektif bir tasarıma sahip olması ve sınırlı sayıda bir hasta grubunun olması çalışmamız için sınırlandırıcı faktörler olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, PH'da cerrahi yöntemler etkili tedavi yöntemleri olarak önerilmektedir. Hastaların postoperatif penil kısılma ve kurvatür rekürrensi açısından preoperatif iyi bir bilgilendirme yapılması hasta memnuniyetlerini arttırabilir. Bu konuda geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Sommer F, Schwarzer U, Wassmer G, Bloch W, Braun M, Klotz T. Epidemiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002;14:379-383. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900863>
2. Trost LW, Gur S, Hellstrom WJG. Pharmacological management of Peyronie's disease. *Drugs* 2007;67:527-545. <https://doi.org/10.2165/00003495-200767040-00004>
3. Chung E, Ralph D, Kagioglu A, et al. Evidence-Based management guidelines on peyronie's disease. *J Sex Med* 2016;13:905-923. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.062>
4. Kadioğlu A, Salabaş E, Özmez A, et al. Peyronie's disease surgery: surgical outcomes of 268 cases. *Turk J Urol* 2018;44:10-15. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.87405>

5. Dibenedetti DB, Nguyen D, Zografos L, Ziemiecki R, Zhou X. A population-based study of peyronie's disease: prevalence and treatment patterns in the United States. *Adv Urol* 2011;2011:282503. <https://doi.org/10.1155/2011/282503>
6. Smith JF, Waalsh TJ, Lue TF. Peyronie's disease: a critical appraisal of current diagnosis and treatment. *Int J Impot Res* 2008;20:445-459. <https://doi.org/10.1038/ijir.2008.30>
7. Talib RA, Ibrahim MA, Cangüven O. Nonsurgical treatment options in Peyronie's Disease: 2016 update. *Turk J Urol* 2016;42:217-223. <https://doi.org/10.5152/tud.2016.40799>
8. Mobley EM, Fuchs ME, Myers JB, Brant WO. Update on plication prodedures for Peyronie's disease and other penile deformities. *Ther Adv Urol* 2012;4:335-346. <https://doi.org/10.1177/1756287212448224>
9. Essed E, Schroeder FH. New surgical treatment for Peyronie disease. *Urology* 1985;25:582-587. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(85\)90285-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(85)90285-7)
10. Falcone M, Preto M, Cocci A, Garaffa G. Strategies and current practices for penile lengthening in severe Peyronie's disease cases: a systematic review. *Int J Impot Res* 2020;32:52-63. <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0189-9>
11. Pryor JP, Fitzpatrick JM. A new approach to the correction of penile deformity in Peyronie's disease. *J Urol* 1979;122:622-623. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)56530-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)56530-1)
12. Licht MR, Lewis RW. Modified Nesbit procedure for the treatment of Peyronie's disease: a comparative outcome analysis. *J Urol* 1997;158:460-463.
13. Syeed AH, Abbasi Z, Hargreave TB. Nesbit procedure for disabling Peyronie's curvature: a median follow-up of 84 months. *Urology* 2003;61:999-1003. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)02549-9](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)02549-9)
14. van der Horst C, Martinez Portillo FJ, Seif C, et al. Quality of life after surgical correction of penile deviation with the Schroeder-Essed plication. *Aktuelle Urol* 2003;34:109-114. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38907>
15. Levine LA, Lenting EL. A surgical algorithm fort he treatment of Peyronie's disease. *J Urol* 1997;158:2149-2152. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)68184-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)68184-9)
16. Gholami SS, Lue TF. Correction of penile curvature using the 16-dot plication technique: a review of 132 patients. *J Urol* 2002;167:2066-2069.
17. Schultheiss D, Meschi MR, Hagemann J, Truss MC, Stief CG, Jonas U. Congenital and acquired penile deviation treated with the essed plication method. *Eur Urol* 2000;38:167-171. <https://doi.org/10.1159/000020275>
18. Tahra A, Küçük EV, İnkaya A. Peyroni hastalığının hafif ve orta şiddetli kurvatür tedavisinde plikasyon ve greftleme cerrahisi ile sonuçlarımız. *Androl Bul* 2017;19:6-9. <https://doi.org/10.24898/tandro.2017.46547>
19. Kadirov R, Coskun B, Kaygisiz O, et al. Penile plication with or without degloving of the penis results in similar outcomes. *Sex Med* 2017;5:142-147. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2017.05.001>
20. Taylor FL, Levine LA. Surgical correction of Peyronie's disease via tunica albuginea plication or partial plaque excision with pericardial graft: long-term follow up. *J Sex Med* 2008;5:2221-2228. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00941.x>
21. El Sakka AI, Rashwan HM, Lue TF. Venous patch graft for Peyronie's disease. Part II. outcome analysis. *J Urol* 1998;160:2050-2053. <https://doi.org/10.1097/00005392-199812010-00030>
22. Montorsi F, Salonia A, Maga T, et al. Evidence-based assessment of long-term results of plaque incision and vein grafting for Peyronie's disease. *J Urol* 2000;163:1704-1708.
23. Backhaus BO, Muller SC, Albers P. Corporoplasty for advanced Peyronie's disease using venous and/or dermis patch grafting: new surgical technique and long-term patient satisfaction. *J Urol* 2003;169:981-984. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000052403.11923.51>
24. Yurkanin JP, Dean R, Wessells H. Effect of incision and saphenous vein grafting for Peyronie's disease on penile length and sexual satisfaction. *J Urol* 2001;166:1769-1772.
25. Adeniyi AA, Goorney SR, Pryor JP, Ralph DJ. The Lue procedure: an analysis of the outcome in Peyronie's disease. *BJU Int* 2002;89:404-408. <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.01896.x>
26. Kalsi J, Minhas S, Christopher N, Ralph D. The results of plaque incision and venous grafting (Lue procedure) to correct the penile deformity of Peyronie's disease. *BJU Int* 2005;95:1029-1033. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05459.x>
27. Akman T, Sanli O, Gurkan L, Cakan M, Tezer M, Kadioglu A: Medial dissection of the neurovascular bundle in Peyronie's patients with dorsal curvature: Demonstration of a technique and analysis of outcome. *Book of Abstracts 8th Congress of the European Society for Sexual Medicine* 2006;1:1.
28. Kadioglu A, Sanli O, Akman T, Cakan M, Erol B, Mamadov F. Surgical treatment of Peyronie's disease: a single center experience with 145 patients. *Eur Urol* 2008;53:432-439. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.04.045>
29. Hsu GL, Chen HS, Hsieh CH, et al. Long-term results of autologous venous grafts for penile morphological reconstruction. *J Androl* 2007;28:186-193. <https://doi.org/10.2164/jandrol.106.000760>
30. Egydio PH, Lucon AM, Arap S. Treatment of Peyronie's disease by incomplete circumferential incision of the tunica albuginea and plaque with bovine pericardium graft. *Urology* 2002;59:570-574. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01651-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01651-x)

31. Chun JL, McGregor A, Krishnan R, Carson CC. A comparison of dermal and cadaveric pericardial grafts in the modified Horton-Devine procedure for Peyronie's disease. *J Urol* 2001;166:185-188.
32. Barrett Harlow B, Clavell Hernandez J, Wang R. New developments in surgical treatment for penile size preservation in Peyronie' s disease. *Sex Med Rev* 2019;7:156-166. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.07.001>
33. Hatzichristodoulou G. Grafting techniques for Peyronie' s disease. *Transl Androl Urol* 2016;5:334-341. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.03.16>
34. Hatzichristodoulou G, Osmonov D, Kübler H, Hellstrom WJG, Yafi FA. Contemporary review of grafting techniques for the surgical treatment of Peyronie's disease. *Sex Med Rev* 2017;5:544-552. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.01.006>

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 06.05.2020 tarih ve 60116787-020/28605 sayı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

A.B., S.Ç., T.T. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. A.B, C.T, S.B. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini A.B ve Y.Ö. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü A.B. ve O.A tarafından yazılmış, A.B. ve T.T gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

The evaluation of serum Pancreatic-derived factor and Malondialdehyde levels in patients with polycystic ovary syndrome

Polikistik over sendrom'lu hastalarda Pancreatic Derived Factor ve Malondialdehit düzeylerinin incelenmesi

Ümit Çabuş, M. Babür Kaleli, İ. Veysel Fenkci, İlknur Kaleli, Süleyman Demir

Gönderilme tarihi: 06.03.2020

Kabul tarihi: 03.07.2020

Abstract

Purpose: Alterations in β -cell function may play crucial roles in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS). Pancreatic-derived factor (PANDER) is a cytokine-like protein, inducing of pancreatic β -cell apoptosis under pathological conditions. This investigation was planned to determine serum PANDER levels and establish whether serum PANDER levels are related with oxidative stress, and insulin resistance in PCOS.

Materials and methods: Twenty-seven patients with PCOS and 24 healthy control women were evaluated in this controlled clinical study. Serum lipid sub-fractions, fasting glucose, insulin, gonadotropins, androgens, malondialdehyde (MDA) and PANDER levels were measured. Homeostasis model assessment (HOMA-IR) were used to estimate insulin resistance.

Results: Subjects in study and control groups were similar with respect to waist measurements, gonadotropins, lipid sub-fractions, MDA and PANDER levels, the women with PCOS had considerably higher FAI and HOMA-IR than healthy women. Serum PANDER levels were not correlated with any studied parameters.

Conclusion: These outcomes showed that PANDER level is not related with insulin resistance, ovarian hyperandrogenism and oxidative stress in PCOS.

Key words: PCOS, PANDER, MDA, insulin resistance, oxidative stress.

Cabus U, Kaleli MB, Fenkci IV, Kaleli I, Demir S. The evaluation of serum Pancreatic-derived factor and Malondialdehyde levels in patients with polycystic ovary syndrome. Pam Med J 2020;13:715-721.

Özet

Amaç: β hücrelerinin fonksiyonlarındaki değişiklikler polikistik over sendromunun (PCOS) patogenezinde önemli roller oynayabilir. Pankreatik Derived Factor (PANDER), patolojik koşullar altında pankreatik β hücre apoptozunu indükleyen sitokin benzeri bir proteindir. Bu araştırma, serum PANDER düzeylerini belirlemek ve serum PANDER düzeylerinin oksidatif stres ve PCOS'taki insülin direnci ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu kontrollü klinik çalışmada PKOS tanısı almış 27 hasta ve 24 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak değerlendirildi. Serum lipit alt fraksiyonları, açlık glikozu, insülin, gonadotropinler ve androjenler, malondialdehit (MDA) ve PANDER düzeyleri ölçüldü. İnsülin direncini tahmin etmek için homeostaz model değerlendirmesi (HOMA-IR) kullanıldı.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubundaki denekler bel ölçümleri, gonadotropinler, lipit alt fraksiyonları, MDA ve PANDER düzeyleri açısından benzerdi, PKOS'lu kadınlar sağlıklı kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek FAI ve HOMA-IR'ye sahipti. Serum PANDER düzeyleri çalışılan parametrelerle ilişkili değildi.

Sonuç: Bu sonuçlar PANDER seviyesinin PCOS'ta insülin direnci, over kaynaklı hiperandrojenizm ve oksidatif stres ile ilişkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: PCOS, PANDER, MDA, insülin direnci, oksidatif stres.

Çabuş Ü, Kaleli MB, Fenkci İV, Kaleli İ, Demir S. Polikistik over sendrom'lu hastalarda Pancreatic Derived Factor ve Malondialdehit düzeylerinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:715-721.

Ümit Çabuş, Ass. Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: umitcabus@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5478-5673) (Corresponding Author)

M. Babür Kaleli, Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: bkaleli@aol.com (orcid.org/0000-0002-5122-9329)

İ. Veysel Fenkci, Prof. M.D. Departments of Obstetrics and Gynecology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: veyselifenkci@yahoo.com (orcid.org/0000-0003-4929-5252)

İlknur Kaleli, Prof. M.D. Department of Microbiology, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: ikaleli@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-9689-8297)

Süleyman Demir, Prof. M.D. Department of Biochemistry, Pamukkale University, School of Medicine, Denizli, Turkey, e-mail: suleyman@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4156-4040)

Introduction

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders among women at reproductive age [1]. The diagnosis of PCOS is confirmed by international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome including The Rotterdam criteria in women who have at least two of the following symptoms; ovarian dysfunction (oligo-amenorrhea), biochemical and/or clinical hyperandrogenism, enlarged polycystic ovaries [2, 3]. It has been suggested that insulin resistance, alterations in β -cell function and chronic low-grade inflammation may play pivotal roles in the pathogenesis of PCOS, though the absolute causal mechanisms has not been uncovered yet [4-7].

Pancreatic-derived factor (PANDER) is a cytokine-like protein, and it is expressed in the β -cells of the pancreas, the testis, the prostate, the small intestine, and the brain [8]. Also PANDER has a regulatory role in pancreatic β -cell function [9]. It was proposed that PANDER may be a potential activator of type 1 diabetes, because of inducing of pancreatic β -cell apoptosis [10]. However, the concept that PCOS is associated with alterations in β -cell function and PANDER is not well established. Furthermore, it can be considered that increased oxidative stress may cause β -cell dysfunction via PANDER in PCOS [11, 12].

Oxidative stress is emerged as a result of imbalance between the productions of free radicals and antioxidant defenses [13]. Increased oxidative stress is related to metabolic inflammation in several diseases such as diabetes and PCOS [4, 11-15]. Oxidative Stress induces apoptosis of pancreatic β -cells, because they are very susceptible to increased free radicals [16]. These data may lead to the following questions: whether there is an induced pancreatic β -cell apoptosis by PANDER in PCOS, and whether PANDER is related to oxidative stress in women with PCOS. During the last decade, changes in pancreatic β -cell function have gained attention to understand the mechanisms underlying anovulation in PCOS [17-19].

This investigation was planned to determine serum PANDER levels and establish whether

serum PANDER levels are related to oxidative stress, ovarian hyperandrogenism, lipid fractions, and insulin resistance in women with PCOS. Oxidative stress was evaluated by the levels of malondialdehyde (MDA). To the best of our knowledge, we present the first study regarding serum PANDER levels in PCOS.

Materials and methods

Subjects

We studied twenty-seven patients with PCOS (study group) and 24 healthy women (control group). The patients' ages ranged from 17 to 41 years. This study was permitted by local medical ethics committee and the informed consent forms were signed by every participants at the beginning of investigation.

Medical history, physical and pelvic examinations, and all blood chemistry were performed to evaluate the health status of subjects. PCOS was diagnosed by criteria of The Androgen Excess Society (AES) by the following features: 1-biochemical and/or clinical hyperandrogenism, and 2-Ovarian dysfunction: oligo-anovulation and/or polycystic ovaries, and 3-Exclusion of other androgen excess or related disorders [20]. The women in the control group had regular menstrual cycles (cyclic uterine bleedings with duration of 4-5 days and a frequency of 25-34 days/month).

Exclusion criteria included diabetes, thyroid dysfunction, hyperprolactinemia, Hyperandrogenic-Insulin Resistance-Acanthosis Nigricans syndrome, androgen secreting tumors, late-onset 21-hydroxylase deficiency, Cushing's syndrome, the, family history of cardiovascular disease, hypertension, infectious diseases, use of androgenic/anabolic drugs or medications known to alter insulin and lipoprotein metabolism, consuming alcohol and/or smoking. None of participants met any exclusion criteria.

Ethics committee approval has taken in Pamukkale University Non Interventional Clinical Researches Ethics Committee.

Biochemical analysis

Blood samples were taken after 10-hour fasting on the study day (on cycle, days 3-5 after spontaneous or progesterone-induced menses). Serum fasting glucose (F. Glc),

triglyceride (TG), and total cholesterol (TC) were obtained using standard enzymatic methods (Roche Diagnostics, IN, US) with a fully automated analyzer (Roche Modular PE, Roche Diagnostics, IN, US). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels were determined using liquid selective detergent homogeneous technique (Roche HDL-C plus 2nd generation, Roche Diagnostics, IN, US). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were calculated by Friedewald's formula.

Fasting insulin, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and total testosterone concentrations were measured using electrochemiluminescence's immunoassay (Roche Diagnostics, IN, US) with a fully automated analyzer (Roche Modular PE, Roche Diagnostics, IN, US). Sex hormone-binding globulin (SHBG) and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) measurements were performed using a solid phase competitive chemiluminescence immunoassay (IMMULITE 2000, DPC Biosystems, CA, USA).

Insulin resistance was calculated by using homeostasis model assessment (HOMA-IR), the formula: fasting insulin concentration (mIU/l) x glucose (mmol/l)/22.5 [21], and Individuals with HOMA-IR > 2.7 were accepted as insulin resistant [22, 23]. Free androgen index (FAI) was defined as 100 times the molar ratio of total testosterone to SHBG [FAI = 100 X total testosterone (nmol/l) / SHBG (nmol/l)].

PANDER was measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test kits (Cloud-Clone Corp.). The sensitivity is 0.255 ng/ml, and the detection range is 0.625 ng/ml to 40 ng/ml. All samples were tested in triplicate. For biochemical measurements, the within-run coefficients of variability (CV) and between-run CV values were <10% and <12% respectively.

The serum MDA levels were determined by the procedure of Ohkawa et al. [24]. 0.5 ml of serum was mixed with 1.5 ml thiobarbituric acid (0.8%), 1.5 ml acetic acid (pH 3.5, 20%), 0.2 ml sodium dodecyl sulfate (8.1%) and 0.5 ml distilled water. After mixing, all samples and standards were heated at 100°C for one hour. The absorbance was recorded at 532 nm and compared with those of MDA standards.

Anthropometric measurements

All anthropometric measurements were performed by the same physician on the day blood specimen were taken. Waist and hip circumferences (cm) were obtained and body mass index (BMI) (Body weight (kg) / height m²) and waist-to-hip ratio (WHR) were computed.

Statistical analysis

At the beginning of the study, all study participants were matched for age and BMI. The healthy controls were defined as age- and BMI-matched with subjects when the number of year's \pm age of subjects and the BMI of subjects were less than to 2 years and less than to 1 kg/m², respectively. Data were analyzed by using the SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 17.0). The data are expressed as means \pm SE (standard error). Since many variables had a gaussian distribution with significant skewness, statistical analysis was performed by using a parametric test: Student's t-test. Correlations between variables were calculated by using Pearson's correlation coefficient. All P values presented are two-tailed; $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Subjects in study and control groups were similar with respect to waist measurements, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, FSH, DHEAS, MDA and PANDER levels. We found significant differences in total testosterone, SHBG, FAI, LH levels, LH/FSH ratio, HOMA-IR, serum fasting glucose, and insulin levels between study and control groups (Table 1 and 2).

We did not detect any significant correlations between PANDER and the other parameters. However, FAI was positively correlated with HOMA-IR ($r=0.50$, $p=0.0001$) and TG ($r=0.51$, $p=0.0001$), and BMI ($r=0.57$, $p=0.0001$), inversely with HDL-C ($r=-0.38$, $p=0.006$). In addition, waist measurement was positively related to total cholesterol ($r=0.32$, $p=0.021$), TG ($r=0.33$, $p=0.018$), and LDL-C ($r=0.43$, $p=0.002$). HOMA-IR was also positively associated with TG ($r=0.35$, $p=0.013$), but negatively related to HDL-C ($r=-0.30$, $p=0.033$). Also HDL-C was inversely correlated with LDL-C ($r=-0.32$, $p=0.016$) and TG ($r=-0.36$, $p=0.009$).

Table 1. Clinical features and steroid levels for both the women with PCOS and the healthy controls

Variable	Women with PCOS	Healthy Controls	p
	(n=27)	(n=24)	
Age (years)	23.3± 0.6	25.1± 0.9	0.10
BMI (kg/m ²)	24.9± 1.3	22.3± 0.9	0.11
Waist (cm)	79.0± 3.0	74.8± 2.5	0.29
FSH (mIU/ml)	6.1± 0.3	6.4± 0.3	0.59
LH (mIU/ml)	8.9± 1.0	6.3± 0.4	0.03 ^a
LH/FSH ratio	1.5± 0.2	1.0± 0.1	0.02 ^a
Total testosterone (ng/mL)	0.5±0.03	0.3± 0.03	0.008 ^a
SHBG (nmol/L)	40.6± 4.1	55.8±5.3	0.03 ^a
DHEAS (µg/dl)	289.7±24.5	215.7±16.1	0.90
FAI	5.2± 0.8	2.5± 0.5	0.008 ^a

^a p<0.05 statistically significant. BMI: Body Mass Index, FSH: Follicle-Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone, DHEAS: Dehydroepiandrosterone Sulphate, SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin, FAI: Free Androgen Index

Table 2. Metabolic characteristics, Malondialdehyde, PANDER levels for both the women with PCOS and the healthy controls

Variable	Women with PCOS	Healthy Controls	p
	(n=27)	(n=24)	
Fasting Insulin (µIU/mL)	12.8±1.5	7.3±0.6	0.002 ^a
Fasting glucose (mg/dL)	84.1±1.8	78.9±2.4	0.04 ^a
HOMA-IR	2.7±0.3	1.4±0.1	0.001 ^a
Total cholesterol (mg/dL)	160.3±5.6	168.1±5.4	0.28
Triglyceride (mg/dL)	82.5±8.4	86.4±10.4	0.77
HDL-C (mg/dL)	54.5±3.0	59.2±2.0	0.93
LDL-C (mg/dL)	91.9±5.5	92.6±4.4	0.93
MDA (nmol/mL)	10.2±0.5	11.0±0.7	0.37
PANDER (ng/mL)	1.2± 0.1	1.3± 0.1	0.44

^a p<0.05 statistically significant. HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment, QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity check Index, HDL-C: High-Density Lipoprotein-Cholesterol, LDL-C: Low-Density Lipoprotein-Cholesterol, MDA: Malondialdehyde, PANDER: Pancreatic-Derived Factor

As expected, TG was positively associated with total cholesterol ($r=0.52$, $p=0.0001$), and LDL-C ($r=0.52$, $p=0.0001$).

Discussion

The results of our study showed that PANDER levels were slightly higher in control subjects than in studies, although it was statistically insignificant. It was suggested that PANDER might be responsible for several roles in glucose homeostasis under physiological conditions, even though PANDER has a potential role in pancreatic islet apoptosis under pathological conditions [25-28]. Both glucose and insulin have important effects on the regulation of PANDER [29-31]. Indeed, the insulin resistance

and hyperglycemia induce expression of PANDER [27]. Furthermore, PANDER may be related to low-grade inflammation as a pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets [32, 33]. Remarkably, a considerable proportion of women with

PCOS has insulin resistance and low-grade chronic inflammation [11-13]. Therefore, the question is whether PANDER has a role in the pathogenesis of PCOS.

There was no correlation between PANDER and the other study parameters. Hence, our study suggests that PANDER is not responsible for inducing diabetic process through β -cell dysfunction in PCOS. The association between

PANDER and oxidative stress, and insulin resistance may not be as stronger as we thought in women with PCOS. Studies suggest that elevation of PANDER is more clearly noticeable in the worsening stages of Type 2 DM, which might be related partially to an advanced degree of beta-cell dysfunction [12]. This finding may be the reason for the indifference of PANDER levels in our study groups who don't have overt diabetes.

Oxidative stress is emerged as a result of imbalance between the productions of free radicals and antioxidant defenses [14]. Increased oxidative stress is related to metabolic inflammation in several diseases such as diabetes and PCOS [4, 11-17]. Also, oxidative stress aggravates apoptosis of pancreatic β -cells, because they are very susceptible to increased free radicals [18]. The extent and nature of oxidative stress could not directly be measured in biological systems, therefore a vast number of biomarkers such as MDA have been identified and used to determine oxidative damage [32]. In this study, interestingly, we did not find significant differences in serum MDA levels between the groups. However, young age of women in this study may explain the steady state levels of MDA.

We did not observe any considerable differences in serum lipid fractions in PCOS women, compared with matched-for-age and BMI control subjects. However, dyslipidemia can be detected in oxidative stress conditions [33]. There are positive relationships between hyperinsulinemia and the ovarian hyperandrogenism [34]. Nevertheless, this observation was not completely confirmed by our results. In fact, there was not a correlation between FAI and HOMA-IR, and PANDER. On the other hand, FAI was positively associated with FAI was positively correlated with HOMA-IR, TG, and BMI, while inversely with HDL-C. In addition, there was positive relationship between waist measurement and total cholesterol, TG, and LDL-C. Furthermore, HOMA-IR was also positively associated with TG, but negatively related to HDL-C. The few numbers of the subjects in this study may be a reason. Another logical explanation is that the lack of an important alteration in oxidative stress may mask our results.

In conclusion, results of current investigation showed that serum PANDER level is not related to insulin resistance, ovarian hyperandrogenism and oxidative stress in patients with PCOS. But, alterations in β -cell function in the pathogenesis of PCOS remains to be elucidated.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Ehrmann DA. Medical progress: polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236. <https://doi.org/10.1056/NEJMra041536>
2. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006;113:1210-1217. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x>
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33:1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
4. Artimani T, Karimi J, Mehdizadeh M, et al. Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol* 2018;34:148-152. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1371691>
5. Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh Bardei L, Nabiuni M. The effect of curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP expression in a model of polycystic ovary syndrome as an inflammation state. *J Reprod Infertil* 2017;18:352-360.
6. Amer SAK. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2009;19:263-270. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2009.06.006>
7. González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012;77:300-305. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.003>
8. Zhu Y, Xu G, Patel A, et al. Cloning, expression and initial characterization of a novel cytokine like gene family. *Genomics* 2002;80:144-150. <https://doi.org/10.1006/geno.2002.6816>
9. Cao X, Gao Z, Robert CE, et al. Pancreatic-derived factor (FAM3B), a novel islet cytokine, induces apoptosis of insulin-secreting beta-cells. *Diabetes* 2003;52:2296-2303. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.9.2296>

10. Burkhardt BR, Greene SR, White P, et al. PANDER-induced cell-death genetic networks in islets reveal central role for caspase-3 and cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21) Gene 2006;369:134-141. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.10.040>
11. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. Fertil Steril 2003;80:123-127. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00571-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00571-5)
12. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2014;102:1167-1174. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.027>
13. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr Rev 2012;70:257-265. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x>
14. Blair SA, Kyaw Tun T, Young IS, Phelan NA, Gibney J, McEneny J. Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome. J Reprod Med 2013;58:107-114.
15. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes 2004;53:119-124. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2007.s119>
16. Wang J, Wang H. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration. Oxid Med Cell Longev 2017;9. <https://doi.org/10.1155/2017/1930261>
17. Wang H, Wang X, Zhu Y, Chen F, Sun Y, Han X. Increased androgen levels in rats impair glucose-stimulated insulin secretion through disruption of pancreatic beta cell mitochondrial function. J Steroid Biochem Mol Biol 2015;154:254-266. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.003>
18. Shoaie T, Heidari Beni M, Tehrani HG, Feizi A, Esmailzadeh A, Askari G. Effects of probiotic supplementation on pancreatic β -cell function and C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Int J Prev Med 2015;6:27. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.153866>
19. Torchen LC, Fogel NR, Brickman WJ, Paparodis R, Dunaif A. Persistent apparent pancreatic β -cell defects in premenarchal PCOS relatives. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:3855-3862. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1474>
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-4245. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-419.
22. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care 1998;21:2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>
23. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: brazilian metabolic syndrome study (BRAMS). Arq Bras Endocrinol Metabol 2009;53:281-287. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000200020>
24. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979;95:351-358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
25. Wang C, Burkhardt BR, Guan Y, Yang J. Role of pancreatic-derived factor in type 2 diabetes: evidence from pancreatic β cells and liver. Nutr Rev 2012;70:100-106. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00457.x>
26. Yang J, Gao Z, Robert CE, et al. Structure-function studies of PANDER, an islet specific cytokine inducing cell death of insulin-secreting beta cells. Biochemistry 2005;44:11352. <https://doi.org/10.1021/bi0503908>
27. Wang O, Cai K, Pang S, et al. Mechanisms of glucose-induced expression of pancreatic-derived factor in pancreatic β -cells. Endocrinology 2008;149:672-680. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0106>
28. Shehata MM, Kamal MM, El Hefnawy MH, El Mesallamy HO. Association of serum pancreatic derived factor (PANDER) with beta-cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications 2017;31:748-752. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.001>
29. Wilson CG, Robert Cooperman CE, Burkhardt BR. PANcreatic-DERived factor: novel hormone PANDERing to glucose regulation. FEBS Lett 2011;585:2137-2143. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2011.05.059>
30. Hou X, Wang O, Li Z, et al. Upregulation of pancreatic derived factor (FAM3B) expression in pancreatic β -cells by MCP-1 (CCL2). Mol Cell Endocrinol 2011;343:18-24. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.039>
31. Cieślak M, Wojtczak A, Cieślak M. Role of pro-inflammatory cytokines of pancreatic islets and prospects of elaboration of new methods for the diabetes treatment. Acta Biochim Pol 2015;62:15-21. https://doi.org/10.18388/abp.2014_853
32. Rio DD, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005;15:316-328. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003>

33. Rizzo M, Kotur Stevuljevic J, Berneis K, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Transl Res* 2009;153:217-223. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2009.01.008>
34. Stuart CA, Nagamani M. Acute augmentation of plasma androstenedione and dehydroepiandrosterone by euglycemic insulin infusion: evidence for a direct effect of insulin on ovarian steroidogenesis. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam GR (eds). *Polycystic Ovary Syndrome*. Cambridge: Blackwell, 1992:279-288.

Ethics committee approval: Pamukkale University, Non Interventional Clinical Researches Ethics Committee, approval date:15/05/2012, approval number: 09

Contributions of the authors to the article

Ü.Ç. and B.K. constructed the main idea and hypothesis of study. Ü.Ç, B.K and İ.V.F. developed the theory and organized the material method section. İ.K and S.D. made the evaluation of data in results section. Discussion section of the article written by Ü.Ç., B.K and İ.V.F. has reviewed and made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin kişilerarası ilişkileri ile akran desteklerinin incelenmesi

Assessment of interpersonal relationship and peer support in nursing and midwifery students

Gamze Fışkın, Nurhan Doğan

Gönderilme tarihi: 30.04.2020

Kabul tarihi: 03.07.2020

Özet

Amaç: Bu araştırma, hemşirelik ve ebelik eğitimi alan öğrencilerin kişilerarası ilişkileri ile akran desteklerinin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmanın evrenini, 2018-2019 akademik yılında bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde öğrenimine devam eden Hemşirelik ve Ebelik Bölümü öğrencileri oluşturmuştur ve herhangi bir örnekleme yöntemi kullanılmamıştır. Çalışma, 15 Mart-15 Mayıs 2019 tarihleri arasında yabancı uyruklu olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, hemşirelik (n=211) ve ebelik (n=93) bölümündeki toplam 304 öğrenciyle tamamlanmıştır. Çalışmadaki veriler, öğrenci bilgi formu, İlişki Ölçekleri Anketi ve Akran Desteği Ölçeği kullanılarak toplanmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Pearson Korelasyon Testleri kullanılmış olup, $p < .05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Yaş ortalaması $20,69 \pm 1,51$ olan öğrencilerin %56,3'ü sosyal ilişkilerini iyi olarak değerlendirmektedir. %93,4'ünün bir arkadaş grubu bulunurken, %41,1'i demokratik aile yapısına sahiptir. Öğrencilerin ilişki ölçekleri puan ortalaması $70,46 \pm 9,23$, akran desteği puan ortalaması ise $47,12 \pm 10,88$ 'dir. Öğrencilerin kişilerarası ilişkiler ve akran desteği puanları yüksek düzeydedir. Yaş, eğitim süresi, bölüm memnuniyet düzeyi ve ebeveyn tutumlarının kişilerarası ilişkiler üzerinde etkili olduğu, ailesiyle/yalnız yaşayanlarda korkulu, arkadaş grubu olanların ise, güvenli bağlanma stiline sahip oldukları görülmüştür. Akran desteği puan ortalamaları; Ebelik bölümü öğrencilerinde, sosyal ilişkilerini iyi/çok iyi olarak değerlendirenlerde ve birinci sınıf öğrencilerinde yüksektir. Kişilerarası ilişkilerle akran desteği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r = -.054$, $p = .344$).

Sonuç: Toplam puan ortalamaları yüksek olan öğrencilerde, eğitim süresi ve ebeveyn tutumlarının kişilerarası ilişkileri; sosyal ilişkiler ve okudukları bölümün de akran desteğini etkileyen önemli faktörler olduğu belirlenmiştir. Eğitimde önemli yeri olan kişilerarası ilişkiler ve akran desteğinin geliştirilebilmesi için, öğrenciler arasında etkileşimi artıracak yeni ve farklı girişimlerde bulunulması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Hemşirelik, ebelik, öğrenciler, kişilerarası ilişkiler, sosyal destek.

Fışkın G, Doğan N. Hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin kişilerarası ilişkileri ile akran desteklerinin incelenmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:723-732.

Abstract

Purpose: This study is conducted as a descriptive to determine the interpersonal relationships and peer support in nursing and midwifery students.

Material and methods: The population of the study consisted of the nursing and midwifery students who were studying in the Faculty of Health Sciences of a university in 2018-2019 academic year and no sampling method is used for the study. The study was completed with a total of 304 nursing (n=211) and midwifery (n=93) students who volunteered to participate and are non-foreign in the study between March 15 and May 15, 2019. Data were collected using Student Information Form, Relationship Scales Questionnaire and Peer Support Scale. Mann Whitney U, Kruskal Wallis Tests and Pearson Correlation were used to evaluate the data, and p-value less than 0.05 is statistically significant.

Results: The mean age of the students was 20.69 ± 1.51 and 56.3% of them describe their social relations as good. While 93.4% of them had a group of friends, 41.1% of them have a democratic family structure. The mean relationship scales questionnaire score of the students was 70.46 ± 9.23 , and the mean peer support scale score was 47.12 ± 10.88 . Students have high scores on relationship scales questionnaire and peer support scale. Mean age, duration of education, level of satisfaction of the department and parental attitudes were found to be effective on interpersonal relationships. It has been observed that students who live with their family or lonely have fearful attachment style and having a group of friends' secure attachment style. Peer support scale mean

Gamze Fışkın, Dr. Öğr. Üye. Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Amasya, Türkiye, e-posta: gamzefiskin@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3065-6484) (Sorumlu Yazar)

Nurhan Doğan, Dr. Öğr. Üye. Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Amasya, Türkiye, e-posta: nurhan_dogan38@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6713-6581)

scores; it was high among midwifery students, those who evaluated their social relationships as good/very good, and in first-year students. There was no statistically significant relationship between interpersonal relationships and peer support ($r=-.054$, $p=.344$).

Conclusion: It was determined that age, duration of education and parental attitudes were significant in interpersonal relations, social relations and departments were important factors affecting peer support among students with high total mean scores. In order to improve interpersonal relationship and peer support, which have an important place in education, it may be suggested to make new and different initiatives to increase interaction among students.

Key words: Nursing, midwifery, students, interpersonal relationship, social support.

Fışkın G, Doğan N. Assessment of interpersonal relationship and peer support in nursing and midwifery students. Pam Med J 2020;13:723-732.

Giriş

İnsan, doğası gereği sosyal ilişki kurma ihtiyacı olan ve doğuştan itibaren bu yeterliliğe sahip olan bir varlıktır. Maslow'un ihtiyaçlar hiyerarşisine göre; kişiler kendilerini güvende hissettikleri zaman toplumda sevebilecekleri ve sevilebilecekleri bir sosyal gruba ait olma eğilimi içerisine girerler [1]. Bu eğilim, kişilerin sosyal ilişkide bulunması ve yaşamı devam ettirebilmesi için bir gereklilik haline gelmiştir. Yaşam döngüsü içerisinde önemli bir zaman diliminde yer alan üniversite yılları, sosyal ilişki kurma ihtiyacının arttığı, kimlik gelişiminin sürdüğü, bağımsızlık kazanma çabalarının olduğu, hem biyolojik hem de sosyal açıdan bir gelişim süreci olarak kabul edilmektedir [2]. Ergenliğin son yıllarına rastlayan üniversite döneminde sosyal ilişki kurma ihtiyacının artmasının nedenleri arasında; aileden ayrılma, yeni insanlarla karşılaşma veya gelecekle ilgili yaşanan belirsizlikler sayılabilir [2, 3]. Bu dönemde akran desteğinin, kişilerarası ilişkilerin kurulması ya da geliştirilmesinde etkili bir faktör olabileceği üzerinde durulmaktadır. Akran desteği ise aynı yaş grubundaki bireylerin birbiriyle olan etkileşim, iletişim ve ihtiyaçlarının yön verici olmadan karşılanması olarak tanımlanmaktadır [3]. Ergenler, süreç içerisinde öncelikli olarak akran gruplarından etkilenmekte ve bu dönemde etkileşim ve iletişimin önemli bir boyutunu da akranlar oluşturmaktadır. Dolayısıyla ergenlik dönemindeki akran ilişkileri, ergenin sahip olduğu diğer tüm ilişkilerden daha önemli bir hale gelmekte ve ergenlik döneminde kurulan sosyal etkileşim ve iletişim, ergenin nasıl bir bağlanma stili geliştireceğini de göstermektedir [4].

İki kişinin birbirini anlaması, duygu, düşünce ve bilgilerini aktardıkları bir süreç

olan iletişim, sosyal ilişki kurmanın en temel basamağıdır. Kişinin kendisiyle olan iletişimi kadar kişilerarası iletişimi için de gerekli olan koşul, iletişim becerisine sahip olmaktır [3, 5]. Sözlü, sözsüz veya paraverbal olan kişilerarası iletişimin formları birçok faktörden etkilenebildiği için doğru şekilde kurulması önemlidir [6]. Aynı zamanda kişilerarası ilişkilerin sağlıklı kurulması ve devam ettirilmesi toplumsal gelişim açısından da fayda sağlamaktadır [5]. Tıbbi işlem sürecindeki iletişim ise aktif bir bilgi aktarımı ve alımı süreci olduğundan etkileşimi desteklemek için, iletişim ortaklarından en az birinin aktif dinleme becerilerine sahip olması, mesajı anlama ve sözsüz dilin yorumlanması için motive edici olması gerekmektedir [2, 5, 6]. Bu açıdan, mesleki ve sosyal gelişim süreci devam eden hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin, kişilerarası iletişim becerilerine sahip birer profesyonel olması, bakımın kalitesini ve niteliğini de etkileyebilecektir [5, 6]. Olumlu ve olumsuz faktörlerin bir arada bulunduğu karmaşık bir ortam olan hastanede hemşirelik ve ebelik öğrencilerinden, sadece hastalara ihtiyacı olan bakımı vermesi değil, aynı zamanda hasta ve yakınlarıyla etkili bir iletişim kurması beklenmektedir [5].

Ülkemizdeki üniversite çağındaki bireylerin sosyal bağlılık düzeylerinin ve değişkenlerinin belirlenerek farklı gelişmişlik düzeyine sahip şehir ve üniversitelerdeki öğrencilerle karşılaştırmalı araştırmaların yapılmasının önemli olduğu belirtilmektedir [7]. Literatür tarandığında üniversitelerin sağlık bilimleri bölümlerinde akran desteği ile ilgili dört [3, 8-10], kişiler arası ilişkiler ile ilgili yalnızca bir çalışmaya [11] rastlanmıştır ve her iki kavramın birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Tüm bu sebepler ve ihtiyaçlar doğrultusunda, çalışma kapsamında geleceğin sağlık hizmeti sunacak

profesyonelleri olarak görülen hemşirelik ve ebelik öğrencilerinin kişilerarası ilişkileri ile akran desteklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Çalışmanın tipi, evren ve örnekleme

Tanımlayıcı tipteki çalışmanın evrenini; bir üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde 2018-2019 yılları arasında lisans öğrenimine devam eden, Hemşirelik ve Ebelik Bölümleri öğrencileri oluşturmuştur. Ayrıca bir örnekleme yöntemi kullanılmadan tüm evrene ulaşılmaya çalışılmıştır. 15 Mart-15 Mayıs 2019 tarihleri arasında yapılan çalışmada toplam 320 öğrenciye ulaşılmaya hedeflenmiştir (n=320). Fakat 7 öğrencinin yabancı uyruklu olması, 9 öğrencinin de veri toplama süresi içerisinde derslere katılım sağlamaması sebebiyle çalışma toplam 304 öğrenciyle tamamlanmıştır (n=304).

Çalışmaya dâhil edilme ölçütleri

- Ebelik veya Hemşirelik Bölümü'nde 2018-2019 bahar yarıyılında öğrenime devam eden lisans öğrencisi olmak,

- Çalışmaya katılmayı kabul etmektir.

Yabancı uyruklu olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen öğrenciler örnekleme dahil edilmemiştir.

Çalışma soruları

1.Öğrencilerin kişilerarası ilişkileri ne düzeydedir?

2.Öğrenciler arasındaki akran desteği ne düzeydedir?

3.Öğrencilerin kişilerarası ilişkileriyle akran desteği arasında bir ilişki var mıdır?

Çalışmanın veri toplama yöntem ve araçları

Veriler 'Öğrenci Bilgi Formu, 'İlişki Ölçekleri Anketi' ve 'Akran Desteği Ölçeği' kullanılarak toplanılmıştır.

1- Öğrenci bilgi formu

Literatür bilgileri doğrultusunda araştırmacılar tarafından geliştirilen Öğrenci Bilgi Formu; öğrencilerin sosyo-demografik özelliklerini sorgulayan 17 sorudan oluşmaktadır.

2- İlişki ölçekleri anketi (İÖA)

İlişki Ölçekleri Anketi, Griffin ve Bartholomew tarafından 1994 yılında geliştirilmiş olup, Türkçe geçerlilik güvenirliği Sümer ve Güngör [12] (1999) tarafından yapılmıştır. 17 maddeden oluşan ölçekten en düşük 17, en yüksek ise 119 puan alınmakta olup, ölçek dört ayrı bağlanma modelini (güvenli, saplantılı, kayıtsız, korkulu) ölçümlenmektedir. Ölçekte, katılımcılardan yakın ilişkilerindeki genel tutumlarını 1'den 7'ye kadar değerlendirmeleri istenmektedir (1= beni hiç tanımlamıyor; 7= tamamıyla beni tanımlıyor). Dört bağlanma stilini gösteren sürekli puanlar, bu stilleri ölçmeyi hedefleyen alt boyut maddelerinin toplanması ve alınan puanların ait olduğu alt boyutun madde sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. Bu şekilde, bağlanma stilleri gruplandırılır ve yüksek puanlar hangi bağlanma stiline sahip olduklarını göstermektedir. 1, 4, 9 ve 14. maddeler korkulu bağlanma, 2, 5, 12, 13 ve 16. maddeler kayıtsız bağlanma, 3, 7, 8, 10 ve 17. maddeler güvenli bağlanma, 5 (recode), 6, 11 ve 15. maddeler ise, saplantılı bağlanma stilini ifade etmektedir [13]. İlişkiler ölçeği anketi alt gruplarına ait iç tutarlılık katsayılarının .27 ile .61 arasında değiştiği fakat bu değerlerin kabul edilebilir düzeyde olduğu belirtilmektedir. Bu çalışma için ise, iç tutarlık katsayısı .42 olarak hesaplanmıştır.

3- Akran desteği ölçeği

2007 yılında Taiwan'lı hemşirelik öğrencilerinin birbirleriyle yardımlaşma durumlarını ölçmek amacıyla, Kuo ve ark. [14] tarafından geliştirilmiş olan ölçek toplam 17 maddeden oluşmaktadır. Fiziksel yardım, akademik yardım ve duygusal yardım olmak üzere üç alt boyutu bulunmaktadır ve ölçeğin genel puanı öğrencilerin birbirleriyle yardımlaşma davranışlarının puanını vermektedir. Tüm maddeleri olumlu olarak derecelendirilen 4'lü likert tipindeki ölçekte, "Katılmıyorum" (1), "Kısmen Katılmıyorum" (2), "Katılıyorum" (3), "Tamamıyla Katılıyorum" (4) olarak kabul edilmektedir. Ölçekten en düşük 17, en yüksek ise 68 puan alınabilmektedir. Türkiye'de geçerliliği ve güvenirliği Çalışkan ve Çınar [15] (2012) tarafından yapılmış olan ölçeğin iç tutarlılık katsayısı 0.93 olup bu çalışma için de katsayısı, .93 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmanın verilerin değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Windows 20.0 programı kullanılarak analizleri tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca), Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Testleri ile yapılmıştır. $p < ,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiş ve normal dağılıma uymayan veriler bulunduğundan ölçekler arası ilişki Spearman korelasyon analiziyle yapılmıştır.

Çalışmanın yapılabilmesi için Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'ndan onay ve kurum izni, öğrencilerden sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş olurlar alınmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır.

Bulgular

Yaş ortalaması $20,697 \pm 1,511$ olan öğrencilerin %81,3'ü kadın ve %62,2'si Anadolu/Fen Liselerinden mezundu. %69,4'ü hemşirelik bölümü, %31,6'sı 1. sınıf öğrencisi, %52,6'sı okuduğu bölümden memnun ve neredeyse tamamına yakınının bekâr (%99,3) olduğu saptanmıştır. Ortalama kardeş sayısı $3,48 \pm 1,148$ olan öğrencilerin, annelerinin %67,8'i ilköğretim, babalarının ise, %53,0'ının ilköğretim ve daha az bir eğitime sahip oldukları belirlenmiştir. Ebeveyn tutumları için birden fazla cevap veren öğrencilerin, %41,1'inin demokratik, %34,2'sinin ise koruyucu tutum sergileyen ailelerde yetişmiş oldukları bulunmuştur. Gelirleri giderine eşit (%68,8) öğrencilerin çoğunlukta olduğu, %74,3'ünün kredi ve yurtlar kurumu (KYK) veya özel yurt vb. yerlerde kaldığı, %46,7'sinin ise, iş bulma kolaylığı sebebiyle bölümlerini tercih ettikleri saptanmıştır. Öğrencilerin %59,2'sinin ihtiyaçlarını öğrenim kredisi, burs vb. yöntemlerle karşıladıkları, %93,4'ünün arkadaş grubunun olduğu ve %56,3'ünün sosyal

ilişkilerinin iyi olduğu belirlenmiştir. Öğrencilerin sosyo-demografik bulgularına ait tüm veriler Tablo 1'de belirtilmiştir.

Öğrencilerin İÖA'dan (min: 17, maks: 119) toplam $70,460 \pm 9,239$ puan aldıkları, ilişkilerindeki genel tutumlarının ise iyi olduğu tespit edilmiştir. Alt boyutlar en yüksek $4,606 \pm 1,031$ puan ortalamasıyla kayıtsız bağlanma stiline sahip oldukları belirlenen öğrenciler arasında yakın duygusal ilişkiler kurmaktan rahatsızlık duyan, önemli olanın kendi kendine yetebilmek olduğunu düşünen ve güven konusunda sorun yaşayan öğrencilerin ($4,194 \pm 0,798$) çoğunlukta olduğu saptanmıştır. ADÖ'den almış oldukları toplam puan ortalaması $47,121 \pm 10,884$ olup, en yüksek alt boyut puanının $25,582 \pm 5,849$ ile fiziksel yardım alt boyut puanının olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

Sosyo-demografik verilerle İÖA toplam puan ortalamaları kıyaslandığında; yaş ilerledikçe, korkulu ve kayıtsız bağlanma stilinde artış yaşandığı saptanmıştır ($p < ,05$). Cinsiyet, öğrenim görülen bölüm, bölüm tercih sebebi, gelir durumu, ihtiyaçlarını karşılama şekillerinin ve en son mezun olunan okulun kişilerarası ilişkiler üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p < ,05$). Aynı zamanda medeni durum, kardeş sayısı, anne veya baba eğitim durumlarının da ilişkileri etkilemediği görülmüştür ($p > ,05$). Öğrencilerin eğitim süresinin artmasıyla korkulu ($p < ,05$), bölüm memnuniyet düzeyinin azalmasıyla saplantılı bağlanma stiline ($p = ,005$) sahip oldukları saptanmıştır. Ebeveynleri koruyucu tutum sergileyen öğrencilerin ilişkilerinde, başkalarıyla yakınlaşmak konusunda rahat olmadıkları, duygusal olarak yakın ilişkiler kurmak istese de başkalarına tamamen güvenemeyen korkulu bağlanma yaşadıkları belirlenmiştir ($p = ,014$). Ailesiyle/yalnız yaşayanlarda korkulu ($p = ,020$), arkadaş grubu olanlarda başkaları ile kolaylıkla

Tablo 1. Öğrencilerin demografik özelliklerinin dağılımı

Değişkenler		n	%
Yaş ortalaması±SS	20,697±1,511 (min:18, maks:26)		
Cinsiyet	Kadın	247	81,3
	Erkek	57	18,7
Mezun olduğu okul	Düz Lise	35	11,5
	Anadolu/Fen Lisesi	189	62,2
	Sağlık Meslek Lisesi	70	23,0
	Üniversite	10	3,3
Bölüm	Ebelik	93	30,6
	Hemşirelik	211	69,4
Sınıf	1. Sınıf	96	31,6
	2. Sınıf	73	24,0
	3. Sınıf	75	24,7
	4. Sınıf	60	19,7
Bölüm memnuniyeti	Memnun değil	18	5,9
	Kısmen memnun	126	41,4
	Memnun	160	52,6
Medeni durum	Bekâr	302	99,3
	Evli	2	0,7
Kardeş sayısı ortalaması ± SS	3,48±1,148 (min:1, maks:5)		
Anne eğitim durumu	Okuryazar veya değil	50	16,4
	İlköğretim	206	67,8
	Lise ve üstü	48	15,8
Baba eğitim durumu	İlköğretim ve altı	161	53,0
	İlköğretim üstü	143	47,0
	Otoriter	53	17,4
	Demokratik	125	41,1
Ebeveyn tutumu	İlgisiz	6	2,0
	Aşırı ilgili	33	10,9
	Koruyucu	104	34,2
	Gelir giderden az	44	14,4
Gelir durumu	Gelir gidere eşit	209	68,8
	Gelir giderden fazla	51	16,8
	KYK veya özel yurt	226	74,3
İkamet yeri	Arkadaşlarla evde kalma	31	10,2
	Aile yanında ya da yalnız	47	15,5
	İş bulma kolaylığı	142	46,7
Bölüm tercih sebebi	Aile isteği	43	14,1
	Kendine yakın hissetme	119	39,2
	Aileden harçlıkla	103	33,9
İhtiyaçları karşılama	Öğrenim kredisiyle, bursla vb.	180	59,2
	Çalışarak (yaz dönemi vb.)	21	6,9
	Arkadaş grubu varlığı	Evet	284
Sosyal ilişkilerini değerlendirme	Hayır	20	6,6
	Kötü veya orta	70	23,0
	İyi	171	56,3
	Çok iyi	63	20,7

Tablo 2. Ölçekler ve alt gruplarının toplam puan ortalamalarının dağılımı

	Ölçekler ve Alt Grupları	Ortalama±SS (min-maks)
İlişki Ölçekleri	Güvenli Sürekli Puan	4,194±,798 (2,40-7)
	Korkulu Sürekli Puan	3,977±,990 (1,25-6,50)
	Saplantılı Sürekli Puan	3,619±,995 (1,00-6,75)
	Kayıtsız Sürekli Puan	4,606±1,031 (1,80-7)
	Ölçek Toplam Puanı	70,460±9,239 (41-100)
Akran Desteği Ölçeği	Fiziksel Yardım	25,582±5,849 (9-36)
	Akademik Yardım	10,832±3,123 (4-16)
	Duygusal Yardım	10,707±2,984 (4-16)
	Ölçek Toplam Puanı	47,121±10,884 (17-68)

duygusal yakınlık kuran güvenli bağlanma ilişki stiline sahip oldukları görülmüştür ($p=,003$). Sosyal ilişkilerini çok iyi olarak değerlendirenlerin güvenli ($p=,019$), iyi olarak değerlendirenlerin korkulu ($p=,012$), kötü/orta olarak değerlendirenlerin ise, saplantılı bağlanma stiliyle ($p=,000$) ilişkilerini sürdürdüğü belirlenmiştir (Tablo 3).

Tablo 4'te akran desteği ve değişkenler üzerindeki anlamlı sonuçlar gösterilmiştir. Ebelik bölümü öğrencilerinin ($p=,000$) ve sosyal ilişkilerini iyi/çok iyi olarak değerlendiren öğrencilerin ADÖ ($p=,004$) ve tüm alt boyutlarında yüksek puanlar aldığı saptanmıştır ($p<,05$). Sınıf karşılaştırmalarında ise; 1. sınıflarda fiziksel yardım ($p=,009$), akademik yardım alt boyutları ($p=,002$) ve ADÖ toplam puan ortalamasında ($p=,011$) akran desteğinin yüksek olduğu görülmüştür. Bölüm memnuniyet düzeyi yüksek olan öğrencilerin fiziksel yardım alt boyutu ($p=,019$) ve ADÖ toplam puan ortalamasının ($p=,048$) anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Okudukları bölümleri kendine yakın hisseden öğrencilerin ise, akademik yardım alt boyutu haricindeki tüm boyutlardan yüksek puan aldıkları belirlenmiştir ($p<,05$). Diğer sosyo-demografik verilerle ADÖ puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p>,05$).

Akran desteğinin kişilerarası ilişkiler üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan Spearman korelasyon analizinde ise, istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç saptanmamıştır ($r=-,054$, $p=,344$).

Tartışma

Dörtlü Bağlanma Modeli'ne göre güvenli bağlanma stiline sahip bireyler, kendilerini önemli ve sevimliye değer olarak görüp, güvenli

bağlanan bireylerle yakınlık kurmaktan rahatsız olmazlar [16]. Çalışma bulguları da literatürü destekler nitelikte olup, arkadaş çevresi olan bireylerin güvenli bağlanma stiline sahip olduğu görülmüştür. Sosyal bağlılığın en güçlü yordayıcısının olduğu belirtilen güvenli bağlanma stiline sahip bireylerin aynı zamanda yakın ilişkilerinde de daha yapıcı davrandıkları belirtilmiştir [7]. Çalışma sonucunda da, sosyal ilişkilerinin iyi olduğunu belirten öğrencilerin güvenli bağlanma stiline sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde aile desteği ve sosyal desteğin güvenli bağlanma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [17]. Çalışmada da, ailesi ile birlikte yaşayan ve arkadaş çevresi geniş olan öğrencilerin güvenli bağlanma stiline sahip oldukları görülmüştür. Üniversite yıllarında öğrencilerin, sosyal ilişkiler içinde olmaları onların psikolojik ve fiziksel sağlığını olumlu yönde etkileyecek, yaşam sorunlarıyla daha iyi başa çıkmalarına olanak sağlayacaktır [7]. Yaşam döngüsü boyunca üniversite ortamındaki sosyal etkileşime daha fazla değer verilmeli, akran destek müdahalelerinin geliştirilmesi ve test edilmesi için girişimlerde bulunulmalıdır [18]. Bu nedenle özellikle üniversitenin ilk yıllarında öğrencilerin değişen çevreye uyumlarını kolaylaştırmada akran desteğinden faydalanarak oryantasyon programları düzenlenmelidir [7]. Saplantılı, kayıtsız ve korkulu bağlanma stillerinde ise; bireyin hem kendine hem de diğer bireylere karşı olumsuz düşünceleri mevcuttur ve bu üç bağlanma stili güvensiz bağlanma olarak adlandırılmaktadır [16]. Çalışma sonuçlarında da ebeveynleri koruyucu tutum sergileyen, bölüm memnuniyet düzeyi düşük olan ve sosyal ilişkilerinin kötü olduğunu belirten öğrencilerin güvensiz bağlanma stillerine sahip oldukları görülmüştür.

Tablo 3. İlişkiler ölçeği ve değişkenler arasındaki dağılım

Değişkenler	Ort ± SS	Güvenli süreklilik puanı	Ort ± SS	Korkulu süreklilik puanı	Ort ± SS	Saplantılı süreklilik puanı	Ort ± SS	Kayıtsız süreklilik puanı	Ort ± SS	Toplam puan
Yaş										
≤ 20 yaş	4,208±,797	-0,365* p=0,715	3,863±,996	-2,054* p=0,040	3,566±1,002	-1,427* p=0,154	4,493±1,040	-2,012* p=0,044	69,159±9,293	-2,467* p=0,014
> 20 yaş	4,178±,802		4,100±,972		3,675±,987		4,727±1,010		71,850±9,005	
Sınıf										
1. Sınıf	4,258±,755		3,768±,976		3,572±,948		4,429±1,004		68,666±9,428	
2. Sınıf	4,126±,861	3,417** p=0,332	3,969±,972	7,861** p=0,049	3,547±1,114	3,032** p=0,387	4,668±1,077	6,853** p=0,077	70,109±8,771	7,430** p=0,059
3. Sınıf	4,101±,811		4,203±1,023		3,666±1,048		4,834±1,091		72,546±9,925	
4. Sınıf	4,290±,771		4,041±,944		3,720±,848		4,530±,894		71,150±8,148	
Bölüm memnuniyeti										
Memnun değil	3,688±,815	5,859** p=0,053	4,055±1,226	2,368** p=0,306	3,402±1,237	11,683** p=0,003	4,744±1,211	0,087** p=0,958	67,888±10,052	5,438** p=0,066
Kısmen Memnun	4,239±,799		4,037±,860		3,841±,847		4,623±1,012		72,000±8,982	
Evet	4,215±,782		3,921±1,057		3,468±1,045		4,577±1,029		69,537±9,217	
Koruyucu aile										
Evet	4,146±,805	-0,758* p=0,449	4,149±1,018	-2,450* p=0,014	3,692±,940	-0,936* p=0,349	4,669±1,031	-0,777* p=0,437	71,644±9,276	-1,483* p=0,138
Hayır	4,219±,796		3,888±,965		3,581±1,022		4,574±1,032		69,845±9,182	
İkamet yeri										
KYK vb.	4,208±,772	1,254** p=0,534	3,915±,980	7,782** p=0,020	3,610±1,021	0,428** p=0,807	4,619±1,048	3,898** p=0,142	70,358±9,309	3,456** p=0,178
Aile/yalnız	4,042±,846		4,345±1,045		3,675±,867		4,731±,990		72,106±8,812	
Arkadaşla	4,322±,904		3,871±,877		3,596±1,011		4,322±,941		68,709±9,249	
Arkadaş grubu varlığı										
Evet	4,225±,793	-2,952* p=0,003	3,983±,983	-0,452* p=0,652	3,626±,967	-0,481* p=0,631	4,595±1,029	-0,649* p=0,517	70,577±9,252	-0,818* p=0,413
Hayır	3,750±,759		3,900±1,104		3,512±1,353		4,770±1,074		68,800±9,116	
Sosyal ilişkileri değerlendirme										
≤ Kötü	4,031±,794		4,060±,972		3,996±1,027		4,460±1,031		70,800±8,878	
İyi	4,161±,732	7,911** p=0,019	4,071±,939	8,817** p=0,012	3,614±,924	16,838** p=0,000	4,630±1,028	1,691** p=0,429	70,713±9,117	509** p=0,775
Çok iyi	4,463±,798		3,631±1,079		3,214±,997		4,704±1,037		69,396±10,002	

*Mann Whitney U Test ** Kruskal Wallis Test

Tablo 4. Akran desteği ölçeği ve değişkenler arasındaki dağılım

Değişkenler	Fiziksel yardım Ort ± SS Z*/X ² **	Akademik yardım Ort ± SS Z*/X ² **	Duygusal yardım Ort ± SS Z*/X ² **	Toplam puan Ort ± SS Z*/X ² **
Bölüm	Ebelik 28,430±4,526 -5,727*	12,387±2,604 -5,797* p=0,000	11,731±2,801 -4,025* p=0,000	52,548±8,662 -5,968* p=0,000
Sınıf	Hemşirelik 24,327±5,934 p=0,000	10,146±3,092 11,662** p=0,009	10,255±2,956 11,229±2,758 10,068±3,305 1,536** p=0,002	44,729±10,921 50,020±9,184 44,301±12,945 11,139** p=0,011
	1. Sınıf 27,218±4,688	11,572±2,958	10,546±2,960	46,746±10,618
	2. Sınıf 24,602±6,873	9,630±3,603	10,850±2,857	46,383±10,119
	3. Sınıf 25,053±6,028	11,146±2,793	10,055±3,621	44,833±12,296
	4. Sınıf 24,816±5,531	10,716±2,749	10,349±2,890 11,062±2,953	45,674±10,555 48,518±10,852
Bölüm memnuniyeti	Memnun değil 24,000±6,712 7,899** p=0,019	10,777±2,981 10,611±3,061 11,012±3,193	10,055±3,621 10,349±2,890 11,062±2,953	44,833±12,296 45,674±10,555 48,518±10,852
Bölüm tercih sebebi	İş bulma kolaylığı 25,028±5,629 11,696** p=0,003	10,584±3,162 10,674±2,089	10,380±2,983 10,232±2,818	45,993±10,609 44,837±9,932
	Aile isteği 23,930±6,048	11,184±3,367	6,730** p=0,035	9,946** p=0,007
	Yakın hissetme 26,840±5,832	11,926±3,087	11,268±2,979	49,294±11,242
Arkadaş grubu varlığı	Evet 25,827±5,772 -2,645* p=0,008	10,926±3,087 9,500±3,410	10,816±2,980 9,150±2,641	47,570±10,743 40,750±11,158
	Hayır 22,100±5,972	10,000±3,007	-2,537* p=0,011	-2,669* p=0,008
Sosyal ilişkileri değerlendirme	≤ Kötü 23,714±5,746 11,295** p=0,004	11,122±3,134 10,968±3,105	9,900±2,793 10,848±2,859	43,614±10,473 47,959±10,478
	İyi 25,988±5,625	11,222±3,371	8,916** p=0,012	11,204** p=0,004
	Çok iyi 26,555±6,192			48,746±11,719

*Mann Whitney U Test ** Kruskal Wallis Test

Atasoy ve Doğu'nun [8] yapmış olduğu bir çalışmada Hemşirelik Bölümü öğrencilerinin ADÖ puanları daha yüksek bulunmuştur. Atasoy ve Doğu'nun çalışmasının aksine bu çalışmada Ebelik Bölümü öğrencilerinin ADÖ puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmiştir. ADÖ Duygusal Yardım alt boyutu, sınıf arkadaşlarının birbirlerini dinlemeleri, paylaşımları ve birbirlerine destek olmalarıyla birlikte, akran grubu için dostluğun önemini de belirtmektedir [15]. Çalışmada ADÖ duygusal yardım alt boyut puan ortalaması normal sınırlarda olmasına rağmen diğer alt boyut puanlarından daha düşüktür. Bu sonuç öğrencilerin fiziksel ve akademik anlamda birbirlerine destek olsalar da duygusal boyutta birbirlerine daha az yardımcı olduklarını göstermektedir. Araştırmaya ait bu bulgular daha önce yapılmış olan çalışmalar tarafından da desteklenmektedir [3, 8].

ADÖ Fiziksel Yardım alt boyutu, öğrencilerin sınıf arkadaşlarının ihtiyacı olduğunda, birbirlerine yardım etmeleri, önerilerde bulunmaları ve arkadaşlarının problemlerini çözmelerine yardımcı olmalarını ifade etmektedir [8]. Çalışmada ADÖ fiziksel yardım alt boyutu diğer alt boyut puanlarına göre yüksek bulunmuştur. Sonuçlar literatürle benzerlik göstermektedir [3, 8, 19]. Akran ilişkilerinde öğrencilerin yalnızca fiziksel yardım boyutunda kalmamaları için bir araya gelebilecekleri ve birbirlerini duygusal olarak destekleyebilecekleri ortamların sağlanması etkili olabilir. Aynı zamanda öğrencilerin grup çalışmalarına yönlendirilmesi, akranlarıyla bir araya gelebilecekleri kültürel ve sportif etkinliklere katılımlarının desteklenmesi önerilebilir.

Nitelikli akran ilişkisi bireylerde öz-yeterlik, sosyal ve duygusal uyumu olumlu yönde etkilerken, kişilerarası ilişkilerin de akran desteği üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir [4, 8]. Literatüre benzer şekilde çalışma sonucunda sosyal ilişkilerini iyi/çok iyi olarak değerlendiren öğrencilerin akran desteği puanlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

Gültekin ve Arıcıoğlu'nun [7] yapmış olduğu çalışmada sosyal desteğin korkulu, kayıtsız ve saplantılı bağlanma stilleri ile negatif; güvenli bağlanma stili ile pozitif ilişkili olduğu belirlenirken, çalışmada akran desteği ile kişilerarası ilişkiler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Sonuç olarak; öğrencilerin akran desteği ve ilişki ölçekleri anketi toplam puan ortalamalarının yüksek olduğu, yaş, eğitim süresi ve ebeveyn tutumlarının kişilerarası ilişkileri; sosyal ilişkiler ve okudukları bölümün de akran desteğini etkileyen önemli faktörler olduğu belirlenmiştir. Bölüm memnuniyetinin hem kişilerarası ilişkileri hem de akran desteğini etkilediği saptanmıştır. Öğrencilerin eğitim süresi artıkça korkulu, bölüm memnuniyeti azaldıkça saplantılı, ebeveynleri koruyucu tutum sergiledikçe korkulu bağlanma stiline sahip oldukları görülmüştür. Ailesi ile yaşayan ve arkadaş çevresi olan öğrencilerin güvenli bağlanma stiline sahip olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte sosyal ilişkileri çok iyi olan öğrencilerin güvenli, iyi olanların korkulu, kötü olanların ise saplantılı bağlanma stilinde yaşamlarını sürdürdükleri tespit edilmiştir. Ebelik bölümünde okuyan, birinci sınıf, sosyal ilişkileri iyi olan ve bölümünden memnun olan öğrencilerin daha yüksek akran desteğine sahip oldukları görülmüştür. Tüm bu sonuçlar ışığında, kişilerarası ilişkileri ve akran desteğini artıracak girişimlerde bulunularak, konuyla alakalı daha kapsamlı çalışmaların yapılması önerilebilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Aruma EO, Hanachor ME. Abraham Maslow's hierarchy of needs and assessment of needs in community development. International Journal of Development and Economic Sustainability 2017;5:15-27. Available at: <http://www.eajournals.org/wp-content/uploads/Abraham-Maslow%E2%80%99s-Hierarchy-of-Needs-and-Assessment-of-Needs-in-Community-Development.pdf>. Accessed December 20, 2019
2. Özkan S, Yılmaz E. Üniversite öğrencileri üniversite yaşamına uyum durumları (Bandırma örneği). Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2010;5:153-171
3. Yelten G, Tanrıverdi S, Gider B, Yılmaz M. Üniversite öğrencilerinde akran desteği ve sosyal öz-yeterlik algısının değerlendirilmesi. Balıkesir Sağlık Bil Derg 2018;7:1-8. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2018.36450>
4. Savcı M, Aysan F. İnternet bağımlılığının öngörülmesinde bağlanma stilleri, akran ilişkileri ve etkilerinin rolü. Addicta: The Turkish Journal on Addictions 2016;3:401-432. Erişim adresi: <https://www.addicta.com.tr/Content/files/sayilar/11/a.pdf>. Erişim tarihi 15 Kasım 2019

5. Ekinci E, Güngörmüş K, Topçu G, Kerek E. Hemşirelik öğrencilerinin kişilerarası ilişki düzeylerinin belirlenmesi. *Bozok Tıp Derg* 2012;3:33-38.
6. Chichirez CM, Purcărea VL. Interpersonal communication in healthcare. *J Med Life* 2018;11:119-122.
7. Gültekin F, Arıcıoğlu A. Üniversite öğrencilerinde bağlanma stilleri ve sosyal bağlılık ilişkisi. *Sakarya University Journal of Education* 2017;7:373-384. <https://doi.org/10.19126/suje.296046>
8. Atasoy I, Doğu Ö. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinde akran desteği önemi. *J Hum Rhythm* 2017;3:62-67.
9. Fertelli Kars T. Peer assessment in learning of nursing process: critical thinking and peer support. *International Journal of Caring Sciences* 2019;12:331-339.
10. Özlük B, Karaaslan A. Sağlık bilimleri fakültesi birinci sınıf öğrencilerinin üniversite yaşamına uyumunda akran desteğinin etkisi. *Uluslararası Eğitim Bilimleri Dergisi* 2017;4:209-222.
11. Duran S. Hemşirelik öğrencilerinin sigara içme davranışının aile ilişkileri ve bağlanma stilleri ile ilişkisi. *Genel Tıp Dergisi* 2018;28:6-13.
12. Sümer N, Güngör D. Yetişkin bağlanma stilleri ölçeklerinin Türk örnekleme üzerinde psikometrik değerlendirmesi ve kültürlerarası bir karşılaştırma. *Türk Psikoloji Dergisi* 1999;14:71-106.
13. Sümer N. Yetişkin bağlanma ölçeklerinin kategoriler ve boyutlar düzeyinde karşılaştırılması. *Türk Psikoloji Dergisi* 2006;21:1-22.
14. Kuo CL, Turton MA, Lee Hsieh J, Tseng HF, Hsu CL. Measuring peer caring behaviors of nursing students: scale development. *Int J Nurs Stud* 2007;44:105-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2006.07.025>
15. Çalışkan T, Çınar S. Akran desteği: geçerlik güvenilirlik çalışması. *MÜSBED* 2012;2:1-7.
16. Bartholomew K. Avoidance of intimacy: an attachment perspective. *Journal of Social Personal Relationships* 1990;7:147-178. <https://doi.org/10.1177/0265407590072001>
17. Aydoğdu H, Olcay Çam M. Madde kullanım bozukluğu tanısı konulan normal ergenlik ve ergenlik bağlanma stilleri, ebeveyn tutumları ve sosyal desteklerinin karşılaştırılması. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi* 2013;4:137-144. <https://doi.org/10.5505/phd.2013.86580>
18. Horgan A, Sweeney J, Behan L, McCarthy G. Depressive symptoms, college adjustment and peer support among undergraduate nursing and midwifery students. *J Adv Nurs* 2016;72:3081-3092. <https://doi.org/10.1111/jan.13074>
19. Tozoğlu E, Bayraktar G, Cingöz B, Yurttaş H. Akran desteği düzeyine sporun ve farklı değişkenlerin etkisi. *Akademik Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2015;3:57-67. <https://doi.org/10.16992/ASOS.449>

Bu araştırma, 19-21 Aralık 2019 tarihinde 6. Uluslararası 17. Ulusal Hemşirelik Kongresi'nde "Sözlü Bildiri" olarak sunulmuştur.

Etik kurul onayı: Amasya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu'nun 26/02/2019 tarih ve 21 başvuru sayı ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

G.F. ve N.D. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. G.F ve N.D. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini G.F. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü N.D. tarafından yazılmış ve G.F. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Dekompresif kraniyektomilerde duraplasti tipi ve komplikasyon oranı: su geçirmez duraplasti ve hızlı kapama yöntemlerinin karşılaştırılması

Duraplasty type and complication rate in decompressive craniotomy: comparison of watertight duraplasty and rapid-closure methods

Fatih Yakar

Gönderilme tarihi: 14.05.2020

Kabul tarihi: 03.07.2020

Özet

Amaç: Dekompresif kraniyektomi cerrahisi, nöroşirürji pratiğinde dirençli intrakraniyal hipertansiyonu düşürmek amacıyla sık olarak kullanılan bir yöntemdir. İşlem sırasında tercih edilebilen su geçirmez ya da hızlı kapama şeklinde su geçirmez olmayan duraplasti tipleri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, su geçirmez olmayan duraplastilerin operasyon sonrası dönemdeki komplikasyonları artırıp artırmadığını tespit etmektir.

Gereç ve yöntem: Eylül 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında, farklı endikasyonlarla dekompresif kraniyektomi yapılan 19 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, perioperatif bulguları, komplikasyonları ve klinik faydalanma oranları değerlendirilmiştir. Su geçirmez duraplasti yapılan hastalar grup 1, hızlı kapama ile su geçirmez olmayan duraplasti yapılan hastalar grup 2 olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmada kadın/erkek oranı 7/12 iken, yaş ortalaması 53,6±17,2 (yaş aralığı:22-82) idi. En sık dekompresif kraniyektomi endikasyonu travmaydı (%37, 7 hasta). Cilt altı sıvı koleksiyonu grup 1'de 1 hastada (%12,5), grup 2'de ise 2 hastada (%18) görüldü. Hastaların hiçbirinde yara yeri revizyonu yapılmadı. Mortal seyreden tüm vakalarda Glasgow koma skoru 8 puanın altında saptanmıştır.

Sonuç: Su geçirmez tarzda olmayan hızlı kapama duraplastisi, cerrahi komplikasyon riskini artırmamaktadır ve güvenli/uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Dekompresif kraniyektomi, duraplasti, su geçirmez.

Yakar F. Dekompresif kraniyektomilerde duraplasti tipi ve komplikasyon oranı: su geçirmez duraplasti ve hızlı kapama yöntemlerinin karşılaştırılması. Pam Tıp Derg 2020;13:733-737.

Abstract

Purpose: Decompressive craniectomy procedure is a frequently used method to decrease the refractory intracranial hypertension in neurosurgery practice. There are types of duraplasty that can be preferred during the procedure, which are waterproof or not waterproof in the form of rapid-closure. The aim of this study is to determine whether non-waterproof duraplasty increase complications in the postoperative period.

Materials and methods: 19 patients who underwent decompressive craniectomy with different indications between September 2017 and January 2020 were included in the study. Demographic data, perioperative findings, complications, and clinical outcomes were evaluated. Patients who underwent watertight duraplasty were determined as group 1, and those who underwent non-watertight duraplasty with rapid closure were determined as group 2.

Results: While the female / male ratio was 7/12 in the study, the mean age was 53.6±17.2 (age range:22-82). The most common indication for decompressive craniectomy was trauma (37%, 7 patients). The subcutaneous fluid collection was revealed in 1 patient (12%) in group 1, and 2 patients (18%) in group 2. None of the patients underwent wound revision. In all cases with mortality, the Glasgow coma score was below 8 points.

Conclusion: Rapid-closure duraplasty that is not watertight, does not increase the risk of surgical complications, and is considered a safe/feasible method.

Key words: Decompressive craniectomy, duraplasty, watertight.

Yakar F. Duraplasty type and complication rate in decompressive craniotomy: comparison of watertight duraplasty and rapid-closure methods. Pam Med J 2020;13:733-737.

Giriş

Dekompresif kraniyektomi (DK), medikal tedaviye yanıtız intrakraniyal basınç artışını düşürmeyi hedefleyen cerrahi bir yöntemdir [1]. Kemik dokunun çıkarılması ve duranın genişçe açılmasıyla, beyin dokusunun kafatası tarafından sıkıştırılmadan şişmesine olanak sağlanır ve herniasyona bağlı morbidite/mortalite'nin önüne geçilmesi hedeflenir [2, 3]. En sık endikasyonları: akut subdural hematoma (ASDH), travmatik beyin hasarı (TBH), iskemik inme, subaraknoid kanama (SAK) sonrası gelişen medikasyona yanıtız vazospazm ve dural sinüs ven trombozudur [2-6]. Günlük nöroşirürji pratiğinde sık uygulanan bir yöntem olmasına rağmen, cerrahi prosedür için ortak bir yönerge bulunmamaktadır [7].

Bu çalışmanın amacı, DK yapılan hastalarda hızlı kapama su geçirmez olmayan duraplastinin operasyon sonrası dönemde komplikasyon oranlarına etkisini araştırmaktır.

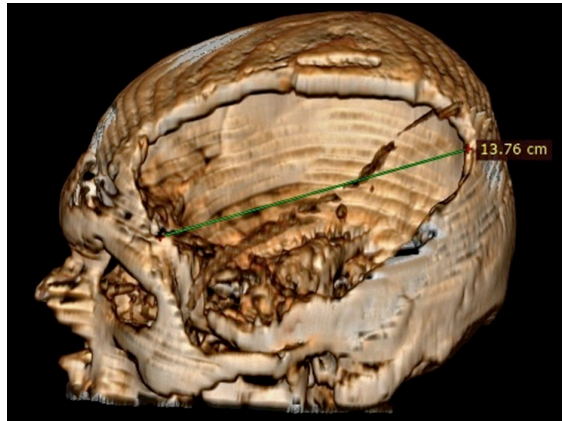
Gereç ve yöntem

Eylül 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında farklı sebeplerle DK ve geniş duraplasti işlemi yapılan 19 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Su geçirmez duraplasti yapılan hastalar Grup 1, hızlı kapama ile su geçirmez olmayan duraplasti yapılan hastalar ise Grup 2 olarak tanımlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, etyoloji, başvuru anındaki Glaskow koma skoru (GKS), operasyon süresi, komplikasyonlar, hastanede kalış süresi ve Glaskow sonuç skoru (GSS) kaydedildi. Beş puan üzerinden değerlendirilen GSS'de 1 puan ölümü, 5 puan ise iyi klinik düzelmeyi ifade etmektedir.

Hızlı kapama cerrahisi grubunda, başvuru GKS 8 puan altında olan hastalar ve intraoperatif dönemde yaşamsal bulguları stabil seyretmeyen hastalar yer almıştır. Operasyonların tamamı bulguların gelişmesinden itibaren ilk 24 saatte yapılmıştır.

Hastaların tamamına preoperatif dönemde kraniyal kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Her hasta operasyon sonrası erken dönemde BT ile değerlendirilmiştir. Hastaların operasyon sonrası birinci, üçüncü ve altıncı aylarda rutin kontrolleri kraniyal BT ile yapılmıştır.

Hastaların tamamı intratrakeal genel anestezi altında opere edildi. Cerrahi insizyonun öncesinde, profilaksi için intravenöz antibiyotik uygulandı. Soru işareti şeklindeki cilt insizyonu [8] orta hatta saç çizgisinin hemen gerisinde başlayıp, lateralde paryetal eminense kadar uzatıldı ve tragusun en çok 1 cm önünde zygoma hizasında bitirildi. Her bir hastaya uzunluğu en az 12 cm boyutunda kraniyektomi yapıldı. Temporal kemikte, temporal tabana ulaşılan kadar kraniyektomi genişletildi (Resim 1). Çıkarılan kemik flep, batında subkütanöz alana yerleştirildi. Dura açılışı "+" şeklindeki insizyonla yapıldı. Su geçirmez duraplasti yapılan hastalarda greft olarak, perikraniyum dokusu ya da bacadan alınan fasyalar kullanıldı. Sentetik dura greftleri hiçbir hastada kullanılmadı. İkinci gruptaki hastalarda ise dura parankim üzerine serildi ve açıkta kalan alanlar Surgicell (Ethicon, US) ile kapatıldı. Dura üzerine bir adet cerrahi dren yerleştirildi ve katlar anatomik planda kapatılarak operasyona son verildi. Drenler postoperatif 3. günde çıkarıldı.



Resim 1. Postoperatif erken dönemde yapılan kraniyal BT incelemesinin 3 boyutlu rekonstrüksiyonunda, 12 cm üzerinde kraniyektomi yapıldığı gösterilmiştir

Bulgular

Çalışma dahilinde kadın/erkek oranı 7/12 ve yaş ortalaması $53,6 \pm 17,2$ (yaş aralığı:22-82) idi. Etiyolojide en sık sebep travma iken (%37, 7 hasta), diğerleri ise iskemik inme (%26,3, 5 hasta), hipertansif intrakraniyal kanama (HİK) (%26,3, 5 hasta), subaraknoid kanama (%5,2, 1 hasta) ve ekstradural tümör (%5,2, 1 hasta) idi. Ekstradural tümör rezeksiyonu yapılan hastada, postoperatif dönemde cerrahi alanda kanama ve yoğun ödem gelişmesi nedeniyle DK yapılmıştır.

Perioperatif bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir. Grup 1'de başvuru GKS puanı 8'in altında olan hasta oranı %50 iken, grup 2'de ise %45 idi. Ortalama operasyon süresi hızlı kapama yapılan hastalarda daha kısa idi. Cilt altı sıvı koleksiyonu Grup 1'de 1 hastada (%12,5), Grup 2'de ise 2 hastada (%18) görüldü. Üç hastada da bulgular revizyon cerrahisine gerek kalmadan geriledi. Grup 2'de bir hastada subdural hematoma gelişti ancak cerrahi gerektirecek boyutlarda değildi (en kalın yerinde 4 mm). Grup 1'de ventriküler kanı olan 2 hastada (travma ve subaraknoid kanama) hidrosefali gelişti ve endoskopik üçüncü ventrikülostomi ile bulgular geriledi. Ortalama hastanede kalış süresi Grup 1'de daha uzun saptanmıştır. Grup 1'de 2 hastada (%25) GSS 1 iken, Grup 2'de 8 hastada (%73)

GSS 1 saptanmıştır. Grup 2'deki 8 ölümün 5'i HİK olan hastalardı. Mortalite gelişen hastaların tamamında GKS 8 puanının altındaydı.

Tartışma

Medikal tedaviye yanıtız intrakraniyal basınç artışının olduğu hallerde [9], etyolojiden bağımsız olarak, DK nöroşirürji pratiğinde sık kullanılan bir uygulamadır. Cerrahi yöntem dahilinde cilt insizyonu tipi [10-12], kraniyektomi tipi/boyutu [13-15] ve duranın açılıp açılmaması [16-20] günümüze kadar tartışılmıştır. Günlük pratikte en çok tercih edilen yöntem geniş soru işareti tarzında Kempe cilt insizyonu kullanılarak [8], frontotemporo-parietal alanda en az 12 cm boyutunda kraniyektomi yapılması ve duranın açılarak parankimin rahatlatılmasıdır

Tablo 1. Her iki grubun perioperatif bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2
Ortalama başvuru GKS puanı	7,6±3,7	7,4±2,9
Ortalama operasyon süresi (dakika)	165,3±9,2	127,7±19,4
Komplikasyon	Cilt altı sıvı koleksiyonu	1
	Subdural hematoma	-
	Hidrosefali	2
Ortalama hastanede kalış süresi (gün)	48,3±24,9	23,6±25,9
Glasgow Sonuç Skoru	2,8±1,2	1,4±2,1

(GKS: Glasgow koma skoru)

[12]. Dura açıldıktan sonra yapılacak duraplastinin su geçirmez tarzda olup olmaması ise halen bir tartışma konusudur [2, 7].

Nöroşirürjiyenler tarafından duraplastinin su geçirmez tarzda yapılması geleneği Harvey Cushing ile başlamıştır. Cushing [21] tarafından kullanılan 'dura'nın iki katmanında doğru bir yaklaşımı arzu edilir ve özenle yapılmalıdır' ifadesi bu geleneğin başlangıcı olmuştur. Ancak su geçirmez tarzda olmayan duraplastilerin, BOS kaçağı ve ikincil enfeksiyon açısından su geçirmez olanlara göre daha riskli olmadığını belirten yayınlar artmaktadır [2, 7, 11, 22-25].

Vieira ve ark.'nın [2] su geçirmez olan ve olmayan hasta gruplarını karşılaştırdığı prospektif randomize kontrollü çalışmalarında, BOS kaçağı riskinde iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını iki nedene bağlamışlardır. Birincisi, sadece duranın açılıp araknoide dokunulmaması nedeniyle BOS kaçağı

görülmemektedir. İkinci olarak ise, geniş ve su geçirmez duraplasti yapılmaya çalışılırken durada küçük defektler kalabilmektedir. Bu defektler, tek yönlü valf mekanizması aracılığıyla BOS kaçağına zemin hazırlarlar. Bize göre ise bu mekanizmalara ek olarak, kafa içi basıncının yüksek olması nedeniyle parankim ile cilt flebi arasında potansiyel bir boşluk oluşumu söz konusu olmaması, cilt altı sıvı birikimi ya da BOS sızıntısına engel olmaktadır.

Çalışmamızda yer alan travmalı hastalarda kafa tabanı ve frontal sinüs kırığı bulunmama ile birlikte, su geçirmez olmayan duraplasti bu grupta tercih edilmemelidir. Travma nedeniyle bu hastalarda dura hasarı olduğunda rinore ile komplike olma olasılığı çok yüksektir. Bu hastalarda, dura hasarının gözden kaçırılması ya da hızlı kapama şeklinde yapılan su geçirmez olmayan duraplastiler rinore sonucu morbidite ve mortaliteye yol açacaktır. Grup 1'deki travmalı hastalarda cilt altı sıvı koleksiyonu

görülmezken, Grup 2'de tek hastada görülmüş olup, cerrahi müdahale gerekmemiştir. Bu bulgular, travmalı hastalarda hızlı kapama cerrahisinin ek morbidite yaratmayacağını göstermektedir.

Hipertansif intrakraniyal kanama olan hastalarda 30 günlük ve yıllık ölüm oranları sırasıyla %40 ve %50'dir [26]. Ayrıca uzun dönem yoğun bakım takibi gereken hastalarda ölüm oranı %60-80'e kadar görülebilmektedir [27]. Operasyon sırasında yaşamsal bulguları stabil seyretmeyen ve bu sebeple hızlı kapama yapılan 5 HİK hastası da yoğun bakım takiplerimizde kaybedilmiştir. Ancak bu hastalarda mortalite yara yeri kaynaklı değildir. Bir hastada ise lezyonun karşı tarafında cerrahi gerektirmeyen subdural hematoma gelişmiştir. İnmeli vaka grubunda ise, 60 yaş altında ve başvuru GKS 8 puan üzeri olan 3 hastada, GSS 4 ya da 5 olup yüksek klinik faydalanma görülmüştür. 60 yaş üzerinde ve başvuru GKS 8 puan altında olan 2 hasta ise kaybedilmiştir. Bunun muhtemel sebebi, herniasyon gelişmeden operasyon yapılmış olmasıdır. İnmeli hasta grubunda, endovasküler tedavi olasılığı olmayan kliniklerde, herniasyon gelişmeden DK yapılması gerektiği kanısındayız.

Kraniyal rekonstrüksiyonun en uygun zamanlaması için de ortak bir kanı bulunmamaktadır [28]. Bu çalışmada rekonstrüksiyon postoperatif dönemde en erken 3. ayda olmak üzere, ilk bir yıl içinde yapılmıştır. Kranioplastisi sırasında yapılacak cilt flebi diseksiyonu, parankim hasarı ve BOS sızıntısı ile morbiditeye yol açabilir. Özellikle hızlı kapama yapılan hastalarda, bu olasılıkların arttığı düşünülebilir fakat dikkatli bir diseksiyon ile bu komplikasyonların önüne geçilebilir. Güresir ve ark. [7] bu hasta grubunda kranioplastisi sırasında komplikasyonların artmadığını belirtmektedir. Serimizde de herhangi bir hastada bu komplikasyonlar görülmemiştir.

Çalışmanın tek merkezli olması, retrospektif karakteri ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç verecek sayıda hasta olmaması temel kısıtlamalardır.

Sonuç olarak, DK cerrahisi sırasında yapılan duraplastinin su geçirmez tarzda yapılmaması operasyon sonrası dönemdeki yara yeri ile ilgili komplikasyon riskini arttırmaz. Aynı zamanda operasyon süresini de kısaltmaktadır

ve güvenli/uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmelidir. Hızlı kapama cerrahisi ile ilgili bulgularımızın daha geniş vaka serileri ile desteklenmesi gerekmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997;40:1168-1175. <https://doi.org/10.1097/00006123-199706000-00010>
2. Vieira E, Guimarães TC, Faquini IV, et al. Randomized controlled study comparing 2 surgical techniques for decompressive craniectomy: with watertight duraplasty and without watertight duraplasty. *J Neurosurg* 2018;129:1017-1023. <https://doi.org/10.3171/2017.4.JNS152954>
3. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical management of acute subdural hematomas. *Neurosurgery* 2006;58:16-24. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000210364.29290.C9>
4. Güresir E, Beck J, Vatter H, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery* 2008;63:1088-1093. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000335170.76722.B9>
5. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:215-222. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70036-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70036-4)
6. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998;29:1888-1893. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.9.1888>
7. Güresir E, Vatter H, Schuss P, et al. Rapid closure technique in decompressive craniectomy. *J Neurosurg* 2011;114:954-960. <https://doi.org/10.3171/2009.12.JNS091065>
8. Kempe LG. *Operative Neurosurgery: volume 1 cranial, cerebral, and intracranial vascular disease*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1968;179-189.
9. Timofeev I, Hutchinson PJ. Outcome after surgical decompression of severe traumatic brain injury. *Injury* 2006;37:1125-1132. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.07.031>
10. Yang HS, Hyun D, Oh CH, Shim YS, Park H, Kim E. A faster and wider skin incision technique for decompressive craniectomy: n-shaped incision for decompressive craniectomy. *Korean J Neurotrauma* 2016;12:72-76. <https://doi.org/10.13004/kjnt.2016.12.2.72>

11. Ragel BT, Klimo P, Martin JE, Teff RJ, Bakken HE, Armonda RA. Wartime decompressive craniectomy: technique and lessons learned. *Neurosurg Focus* 2010;28:1-10. <https://doi.org/10.3171/2010.3.FOCUS1028>
12. Huang X, Wen L. Technical considerations in decompressive craniectomy in the treatment of traumatic brain injury. *Int J Med Sci* 2010;7:385-390. <https://doi.org/10.7150/ijms.7.385>
13. Zweckberger K, Erös C, Zimmermann R, Kim SW, Engel D, Plesnila N. Effect of early and delayed decompressive craniectomy on secondary brain damage after controlled cortical impact in mice. *J Neurotrauma* 2006;23:1083-1093. <https://doi.org/10.1089/neu.2006.23.1083>
14. Alexander E, Ball MR, Laster DW. Subtemporal decompression: radiological observations and Current surgical experience. *Br J Neurosurg* 1987;1:427-433. <https://doi.org/10.3109/02688698708999632>
15. Clark K, Nash TM, Hutchison GC. The failure of circumferential craniotomy in acute traumatic cerebral swelling. *J Neurosurg* 1968;29:367-371. <https://doi.org/10.3171/jns.1968.29.4.0367>
16. Mitchell P, Tseng M, Mendelow AD. Decompressive craniectomy with lattice duraplasty. *Acta Neurochir* 2004;146:159-160. <https://doi.org/10.1007/s00701-003-0186-z>
17. Ruf B, Heckmann M, Schroth I, et al. Early decompressive craniectomy and duraplasty for refractory intracranial hypertension in children: results of a pilot study. *Crit Care* 2003;7:133-138. <https://doi.org/10.1186/cc2361>
18. Kilincer C, Simsek O, Hamamcioglu MK, Hicdonmez T, Cobanoglu S. Contralateral subdural effusion after aneurysm surgery and decompressive craniectomy: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:412-416. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.09.018>
19. Yang XJ, Hong GL, Su SB, Yang SY. Complications induced by decompressive craniectomies after traumatic brain injury. *Chin J Traumatol* 2003;6:99-103.
20. Kombogiorgas D, Jatavallabhula NS, Sgouros S, Josan V, Walsh AR, Hockley AD. Risk factors for developing epilepsy after craniotomy in children. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1441-1445. <https://doi.org/10.1007/s00381-006-0117-4>
21. Cushing H. Surgery of the head. In: Keen WW, ed. *Surgery, its principles and practice*. 3rd ed. Saunders 1908:17-276.
22. Barth M, Tuettenberg J, Thomé C, Weiss C, Vajkoczy P, Schmiedek P. Watertight dural closure: is it necessary? A prospective randomized trial in patients with supratentorial craniotomies. *Neurosurgery* 2008;63:352-358. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000310696.52302.99>
23. Sade B, Oya S, Lee JH. Non-watertight dural reconstruction in meningioma surgery: results in 439 consecutive patients and a review of the literature. *J Neurosurg* 2011;114:714-718. <https://doi.org/10.3171/2010.7.JNS10460>
24. Holland M, Nakaji P. Craniectomy: surgical indications and technique. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2004;7:10-15. <https://doi.org/10.1053/j.otsn.2004.04.006>
25. Koliaş AG, Kirkpatrick PJ, Hutchinson PJ. Decompressive craniectomy: past, present and future. *Nature Reviews Neurology* 2013;9:405-415. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2013.106>
26. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24:987-993. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.7.987>
27. Passero S, Burgalassi L, D'andrea P, Battistini N. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995;26:1189-1192. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.7.1189>
28. Carvi Y, Nievas MN, Höllerhage HG. Early combined cranioplasty and programmable shunt in patients with skull bone defects and CSF-circulation disorders. *Neurol Res* 2006;28:139-1344. <https://doi.org/10.1179/016164106X98008>

Çalışma, retrospektif bir çalışma olup Eylül 2017 başlayıp, 2019 yılı Aralık 2019 sonunda tamamlandığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireylerde suç davranışının retrospektif incelemesi

Retrospective evaluation of criminal behavior in individuals with alcohol and substance use disorders

Tuğçe Toker Uğurlu, Çiğdem Tekkanat, Hatice Koç, Feride Figen Ateşçi

Gönderilme tarihi: 30.05.2020

Kabul tarihi: 10.07.2020

Özet

Amaç: Bu çalışmada, bir Alkol Madde Bağımlılığı Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde yatarak tedavi gören ve sosyal inceleme yapılan tüm hastaların, sosyal inceleme raporlarının geriye dönük değerlendirilerek suç davranış oranları ve etkileyen faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmanın verileri 2016-2018 yılları arasında yatarak izlenen, alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı, 18 yaş ve üzeri, 360 hastadan sosyal inceleme yapılan 106 hastanın 97'sinin formlarının geriye dönük incelenmesi ile toplandı. Dokuz hasta veri eksikliği nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun %96,9'u (s=94) erkek, %3,1'i (s=3) kadın olup; yaş ortalaması 28,8±10,5 (18-63) idi. Hastaların %18,6'sı (s=18) alkol kullanım bozukluğu tanısına sahipken, %81,4'ünün (s=79) madde kullanım bozukluğu tanısı vardı. Grubun suç oranlarına bakıldığında %84,5'inin (s=82) suç işlediği, %33,0'ünün (s=32) bu suçlardan tutuklandığı saptandı. Suç davranışı öyküsü olanlarda %87,8 (s=72) madde kullanım bozukluğu, %12,2 (s=10) alkol kullanım bozukluğu tanısı mevcuttu ($p=0,001$). Ayrıca suç işleyenlerin %48,8'inde (s=40) kendine zarar verme davranışı saptandı ($p=0,011$). Erkek cinsiyetin suç davranışı riskini 14,6 kat artırırken ($p=0,041$), madde kullanım bozukluğu tanısının ise riski 5,3 kat artırdığı tespit edildi ($p=0,012$).

Sonuç: Bir grup alkol ve madde kullanım bozukluğu tanılı hastada tespit edilen yüksek suç davranış oranları, madde kullanım bozukluğu tanısı ve erkek cinsiyet ile ilişkili bulunmuş olup; aynı zamanda suç işlemiş olan bireylerin kendine zarar verme davranış oranları suç işlememiş olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Anahtar kelimeler: Bağımlılık, suç, sosyal hizmet.

Toker Uğurlu T, Tekkanat Ç, Koç H, Ateşçi F. Alkol ve madde kullanım bozukluğu olan bireylerde suç davranışının retrospektif incelemesi. Pam Tıp Derg 2020;13(3):739-747.

Abstract

Purpose: In this study, it was aimed to determine the crime behavior rates and the related factors by the examination of social inquiry reports of all patients who received inpatient treatment and underwent social inquiry in an Alcohol Substance Addiction Research Treatment and Training Center.

Materials and methods: The data of the study were collected by retrospectively examining the forms of 97 of 106 patients who were hospitalized between 2016 and 2018, diagnosed with alcohol and substance use disorder, aged 18 and over, and socially examined from 360 patients. Nine patients were excluded due to lack of data.

Results: 96.9% (n=94) of the study group is male and 3.1% (n=3) are women; average age was 28.8±10.5 (18-63). While 18.6% (n=18) of the patients were diagnosed with alcohol use disorder; 81.4% (n=79) had a diagnosis of substance use disorder. When the crime rates of the group were analyzed, it was found that 84.5% (n=82) committed crimes and 33.0% (n=32) were arrested for these crimes. In those with a history of criminal behavior, 87.8% (n=72) substance use disorder and 12.2% (n=10) alcohol use disorder were diagnosed ($p=0.001$). In addition, self-mutilation was detected in 48.8% (n=40) of the offenders ($p=0.011$). It was found that male gender increased the risk of crime behavior by 14.6 times ($p=0.041$), while the diagnosis of substance use disorder increased the risk by 5.3 times ($p=0.012$).

Conclusion: The high crime behavior rates found in a group of patients diagnosed with alcohol and substance use disorder were found to be related to the diagnosis of substance use disorder and male gender; and self-

Tuğçe Toker Uğurlu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: tugurlu@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0003-4458-088X) (Sorumlu Yazar)

Çiğdem Tekkanat, Uzm. Psikolog, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: ctekanat@gmail.com (0000-0002-3388-9163)

Hatice Koç, Sosyal Hizmet Uzm. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hacar7171@hotmail.com (0000-0002-8118-7983)

Feride Figen Ateşçi, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: fatesci@yahoo.com (0000-0001-6681-6350)

mutilation rates of individuals who committed a crime were also significantly higher than individuals who those who did not commit a crime.

Key words: Dependency, crime, social work.

Toker Uğurlu T, Tekkanat C, Koc H, Atesci FF. Retrospective evaluation of criminal behavior in individuals with alcohol and substance use disorders . Pam Med J 2020;13(3):739-747.

Giriş

İçinde yaşanılan toplumun normlarının dışına çıkan ve topluma zarar verdiği ya da tehlikeli olduğu kanun koyucular tarafından kabul edilen ve belirtilen eylemlere suç denilmektedir [1]. Ceza Kanunu'nun ihlali ile ortaya çıkan ve devletin mahkemeleri tarafından belirli bir biçimde cezalandırılan fiiller veya davranışlar suç tanımı içine girmektedir [2]. Sosyolojik, psikolojik, kriminolojik, hukuksal ve ekonomik boyutları olan suç davranışı, insanlığın varoluşundan beri toplumların karşı karşıya kaldığı en önemli sosyal problemler arasında gelmektedir [3].

Yapılan çalışmalara göre alkol ve madde kullanımı ile suç arasında bir bağlantı olup; pek çok kafa karıştırıcı psikososyal etkenlere rağmen kullanım saldırganlık ve şiddet davranışını da tetikleyerek, suç ve suça yönelimi artırmaktadır. [2, 4-8]. Alkol-madde kullanımı ve suç arasında çift yönlü bir ilişki tanımlanmakta; madde kullanımı suça sebep olmakta ya da suç madde kullanımına neden olmaktadır [2, 7, 9, 10]. Birey tarafından kullanılan maddeler, duyguların yoğunluğunda artma, heyecan, vücutta hormonal ve fizyolojik değişimler, yoğun enerji hali, irrasyonel davranış ve bilincin kontrol mekanizmasında zayıflamaya sebep olarak bireyi suça yöneltebilmektedir [2, 7]. Ayrıca ekonomik açıdan bireyin bağımlı olduğu maddeyi temin etmek amaçlı hırsızlık, gasp (cebir ve tehdit ile zorla yapılan hırsızlık) gibi çeşitli suçlara yöneldiği de bilinmektedir [2, 11, 12].

Tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde alkol-madde kullanım bozukluğu tanılı hastalarda suç oranlarının yüksek olabileceğini ve bu durumun psikososyal değişkenlerden etkilenebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda Alkol Madde Bağımlılığı Araştırma Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde (AMATEM) yatarak tedavi gören, sosyal inceleme yapılan tüm hastaların sosyal inceleme raporlarının geriye dönük değerlendirilerek suç davranışı oranlarının

ve etkileyen faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız bağımlılığın yol açtığı kişisel olduğu kadar toplumsal bir sorun olan suç davranışı ile ilişkili nedenlere eğilmektedir. Hem bu toplumsal boyutu ile hem de bağımlılık çalışma pratiğinde sosyal hizmet incelemelerinin önemini de göstermesi açısından literatüre katkı yapacağı düşüncesindeyiz.

Gereç ve yöntem

Örnekleme ve veri toplanması

Araştırmaya; bir üniversite hastanesi AMATEM Kliniği'nde 2016-2018 yılları arasında yatarak tedavi gören, 18 yaş ve üzeri, Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM-5) [13] tanı ölçütlerine göre alkol ve madde kullanım bozukluğu (AMKB) tanılı, takip ve tedavisi sırasında sosyal inceleme yapılan hastalar alındı. Çalışmanın verileri sosyal inceleme formlarının geriye dönük taranması ile elde edildi. AMATEM Kliniğinde 2016-2018 yılları arasında yatarak izlenen 360 hastadan ailesel sorunlar, sosyal (yardım, sigorta, adli sorunlar vs.) destek ihtiyacı ve ekonomik sorunların değerlendirilmesi amacıyla sosyal inceleme yapılan 106 hastanın 97'sinin verileri çalışmaya dâhil edildi. Dokuz hasta veri eksikliği (incelemenin hastanın taburculuğu, tedaviyi bırakması gibi sebeplerle tamamlanamaması) nedeniyle dışlandı.

Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Sosyal inceleme

Sosyal hizmet mesleğinin birey-aile-grup-topluluk ve toplum düzeylerinde geniş bir yelpazeye yayılan, biyopsikososyal bütünlüğü hedef alan işlev ve rolleri, madde bağımlılığı tedavisinde kişinin maddeden uzaklaştırılması, yeniden kullanım riskinin azaltılması ve temiz kalınan sürenin uzatılması amacına yönelik önemli bir kaynak oluşturmaktadır [14]. Bu nedenle AMATEM kliniğinin rutin işleyişi

içerisinde sosyal, ekonomik ve ailesel destek ihtiyacı olan hastalardan, yatışları sırasında sosyal inceleme istenmekte olup; amaç hastanın madde kullanımına tekrar dönmesine zemin hazırlayabilecek riskli durumların yani hasta ve ailesinin ekonomik ve psikososyal durumlarının saptanmasıdır. Hastaların adli durumlarının değerlendirilmesi de bu kapsam içerisinde. Sosyal inceleme sonucunda hastanın psikososyal rehabilitasyonuna yönelik planlama ve yönlendirme yapılmaktadır. Sosyal inceleme aynı klinikte görevli sosyal hizmet uzmanı tarafından hastalarla yüz yüze görüşme şeklinde yapılmıştır. Gerek duyulan hastaların yakınları ile de yüz yüze, telefon ile veya ev ziyareti şeklinde görüşmeler yapılmıştır. Görüşmeler sosyal hizmet uzmanınca oluşturulan, hasta ve ailesine ait sosyodemografik verileri, hastanın alkol ve madde kullanımına ait verilerini, psikiyatrik ve tıbbi özgeçmişini, tedavi öykülerini, yaşadığı yasal sorunlarını içerir anket formu yardımı ile yapılmış ve kayıt altına alınmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Version 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak frekans (s), yüzde (%), ortalama (ort) ve standart sapma (SS) kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırmasında Pearson Ki kare (χ^2) ve Fisher's Exact test uygulandı. İkili bağımlı değişkenler tarafından temsil edilen olayın olma olasılığı ve bağımsız değişkenler için risk değerlendirmesi Binary Lojistik Regresyon modeli ile incelendi. Tüm analizlerde %95 güven aralığında anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen %96,9'u (s=94) erkek, %3,1'i (s=3) kadın toplam 97 hastanın yaş ortalaması $28,8 \pm 10,5$ (18-63) idi. Hastaların %13,4'ü (s=13) ilkökul, %67'si (s=65) ortaokul, %19,6'sı (s=19) ise lise ve üzeri okul mezunu idi. Eğitimini yarım bırakma oranları incelendiğinde %90,7'sinin (s=88) çeşitli nedenlerle (okul başarısızlığı, madde kullanımı gibi) okul terki olduğu görüldü. Ebeveynlerin eğitim durumları incelendiğinde ise anne %53,6 (s=52) ve baba %56,7 (s=57) oranında ilkökul mezunu olduğu saptandı. Hastaların %92,8'inin (s=90) en az

bir kardeşi vardı. Aile yapısı değerlendirildi, %30,9'unun (s=30) ölüm, boşanma veya ayrı yaşama nedeni parçalanmış aile yapısında olduğu saptandı. Anneler %70,1 (s=68) çalışmıyor; babaların %73,2'si (s=71) herhangi bir işte çalıştığı tespit edildi. Çalışma grubuna ait sosyodemografik özellikler Tablo 1'de gösterildi.

Hastaların %18,6'sı (s=18) alkol kullanım bozukluğu tanısına sahipken; %81,4'ünün (s=79) madde kullanım bozukluğu tanısı vardı. Madde kullanım bozukluğu hastalarının %83,6'sı (s=66) opioid kullanmakta idi. Diğer kullanılan maddeler arasında metamfetamin, kannabinoidler, sentetik kannabinoidler ve uçucular mevcuttu. Sosyal inceleme formlarında yer alan değişkenler incelendiğinde; çalışma grubunda kırsaldan kente göç oranının %66 (s=64), aşırı hareketlilik oranının % 73,2 (s=71), orta düzeyde akademik başarı oranı %53,6 (s=52) bulundu. Ailesinde alkol ve madde kullananların oranı sırasıyla %27,8 (s=27) ve %9,3 (s=9) iken; hastaların %75,3'ünün (s=73) en az bir kez alkol-madde kullanımı ile ilgili tedavi öyküsü mevcuttu. Evden kaçma, kendine zarar verme ve özkıyım oranları ise sırasıyla %41,2 (s=40), %43,3 (s=42) ve %18,6 (s=18) olarak saptandı. Grubun suç oranlarına bakıldığında %84,5'inin (s=82) suç işlediği, %33,0'inin (s=32) bu suçlardan tutuklandığı saptandı (Tablo 2). Tutuklamaya neden olan suçların dağılımına bakıldığında; en yüksek oran %34,4 (s=11) madde kullanma, satma ve bulundurma şeklinde madde ile ilişkili suçlardı (Tablo 3).

Suç davranışı ile cinsiyet, eğitim durumu gibi sosyodemografik değişkenler; aile yapısına yönelik değişkenler, özgeçmiş ve soygeçmişe ait bağımlılıkla ilgili değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Suç işleyenlerin %48,8'inde (s=40) kendine zarar verme davranışı varken; işlemeyenlerin %13,3'ünde (s=2) kendine zarar verme davranışı saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$). Ayrıca suç işleyenlerin %87,8'inin (s=72) madde kullanım bozukluğu tanısı olması, işlemeyenlerde ise %53,3 (s=8) oranında alkol kullanım bozukluğu tanısı olması da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$) (Tablo 4).

Suç davranışı üzerine bağımsız değişkenlerin etkisinin incelenmesi amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi sonucu Tablo 5'te gösterildi. Buna göre suç davranışı cinsiyet ve tanıdan etkilenmektedir. Erkek cinsiyet riski

14,6 kat artırmaktayken (GA=1,116-192,685; $p=0,041$); madde kullanım bozukluğu tanısı olması riski 5,3 kat artırmaktadır (GA=1,435-19,646; $p=0,012$).

Tablo 1. Sosyodemografik verilerin dağılımı

Değişkenler		s	%
Cinsiyet	Kadın	3	3,1
	Erkek	94	96,9
Eğitim düzeyi	İlkokul	13	13,4
	Ortaokul	65	67,0
	Lise ve üzeri	19	19,6
Eğitim devamı	Yarım bırakmış	88	90,7
	Devam ediyor/ tamamlamış	9	9,3
Kardeş	Var	90	92,8
	Yok	7	7,2
Anne eğitim düzeyi	Okuryazar değil	16	16,5
	Okuryazar	4	4,1
	İlkokul	52	53,6
	Ortaokul	18	18,6
	Lise ve üzeri	7	7,2
Baba eğitim düzeyi	Okuryazar değil	5	5,2
	Okuryazar	7	7,2
	İlkokul	55	56,7
	Ortaokul	17	17,5
Anne çalışma durumu	Çalışıyor	29	29,9
	Çalışmıyor	68	70,1
	Baba çalışma durumu	Çalışıyor	71
Aile yapısı	Çalışmıyor	26	26,8
	Anne baba birlikte	67	69,1
Yaş	Ölüm ya da boşanma nedenli parçalanmış	30	30,9
		Ort±SS	Min-maks
		28,8±10,5	18-63

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Tablo 2. Sosyal inceleme raporunda yer alan değişkenlerin dağılımı

Değişkenler		s	%
Tanı	Alkol kullanım bozukluğu	18	18,6
	Madde kullanım bozukluğu	79	81,4
Kırsaldan kente göç öyküsü	Var	64	66,0
	Yok	33	34,0
Akademik başarı	Düşük	15	15,5
	Orta	52	53,6
	Yüksek	30	30,9
Aşırı hareketlilik	Var	71	73,2
	Yok	26	26,8
Alkol kullanımını aile öyküsü	Var	27	27,8
	Yok	70	72,2
Madde kullanımını aile öyküsü	Var	9	9,3
	Yok	88	90,7
Alkol-madde nedenli tedavi öyküsü	Tedavi görmüş	73	75,3
	Hiç tedavi görmemiş	24	24,7
Evden kaçma öyküsü	Var	40	41,2
	Yok	57	58,8
Kendine zarar verme davranışı	Var	42	43,3
	Yok	55	56,7
Özkıyım öyküsü	Var	18	18,6
	Yok	79	81,4
Suç işleme öyküsü	Var	82	84,5
	Yok	15	15,5
Tutuklanma öyküsü	Var	32	33,0
	Yok	65	67,0

Tablo 3. Tutuklama nedeni olan suçların dağılımı

Değişkenler	s	%
Gasp, darp ve cebir suçları	7	21,9
Madde ile ilişkili suçlar (bulundurma, kullanma, satma)	11	34,4
Hırsızlık (yankesicilik dâhil)	5	15,6
Cinayet	2	6,3
Diğer	7	21,9
Toplam	32	100,0

Tablo 4. Çeşitli verilere göre suç davranışının karşılaştırılması

Değişkenler		Suç davranışı var		Suç davranışı yok		p
		s	%	s	%	
Cinsiyet	Kadın	1	1,2	2	13,3	0,061**
	Erkek	81	98,8	13	86,7	
Eğitim durumu	İlkokul	11	13,4	2	13,3	0,794*
	Ortaokul	54	65,9	11	73,3	
	Lise ve üzeri	17	20,7	2	13,3	
Eğitim devamı	Yarım bırakmış	74	90,2	14	93,3	1,000**
	Devam ediyor/tamamlamış	8	9,8	1	6,7	
Akademik başarı	Düşük	14	17,1	1	6,7	0,459*
	Orta	42	51,2	10	66,7	
	Yüksek	26	31,7	4	26,7	
Kardeş	Var	75	91,5	15	100,0	0,591**
	Yok	7	8,5	0	0,0	
Aile yapısı	Anne baba birlikte	60	73,2	7	46,7	0,066**
	Ölüm, boşanma veya ayrı yaşama nedenli parçalanmış	22	26,8	8	53,3	
Tanı	Alkol kullanım bozukluğu	10	12,2	8	53,3	0,001**
	Madde kullanım bozukluğu	72	87,8	7	46,7	
Aşırı hareketlilik	Var	59	72,0	12	80,0	0,753**
	Yok	23	28,0	3	20,0	
Kırsaldan kente göç	Var	56	68,3	8	53,3	0,261*
	Yok	26	31,7	7	46,7	
Kendine zarar verme	Var	40	48,8	2	13,3	0,011*
	Yok	42	51,2	13	86,7	
Anne çalışma	Çalışıyor	25	30,5	4	26,7	1,000**
	Çalışmıyor	57	69,5	11	73,3	
Baba çalışma	Çalışıyor	59	72,0	12	80,0	0,753**
	Çalışmıyor	23	28,0	3	20,0	
Evden kaçma öyküsü	Var	33	40,2	7	46,7	0,642*
	Yok	49	59,8	8	53,3	
Özkiyim öyküsü	Var	15	18,3	3	20,0	1,000**
	Yok	67	81,7	12	80,0	
Ailede alkol kullanımı	Var	21	25,6	6	40,0	0,347**
	Yok	61	74,4	9	60,0	
Ailede madde kullanımı	Var	7	8,5	2	13,3	0,626**
	Yok	75	91,5	13	86,7	
AMKB tedavi öyküsü	Tedavi görmüş	20	24,4	4	26,7	1,000**
	Hiç tedavi görmemiş	62	75,6	11	73,3	

*Pearson Ki Kare test, **Fisher's Exact test
AMKB: Alkol ve madde kullanım bozukluğu

Tablo 5. Suç davranışı için risk faktörü olabilecek değişkenlerin lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmesi

Değişkenler	Suç davranışı		
	OR	95% GA	p
Cinsiyet*	14,667	1,116-192,685	0,041
Tanı**	5,310	1,435-19,646	0,012
Aile yapısı***	0,396	0,108-1,445	0,163
Kendine zarar verme davranışı****	5,082	0,877-29,441	0,070

*Erkek olmanın kadın olmaya göre,

**Madde kullanım bozukluğu tanısının alkol kullanım bozukluğu tanısına göre,

***Ölüm, boşanma veya ayrı yaşama nedeniyle parçalanmış aile yapısının çekirdek/geniş aile yapısına göre,

****Kendine zarar verme davranışı olmasının olmamasına göre

OR: Odd's oranı, 95% GA: 95% Güven aralığı

Tartışma

Sosyal inceleme raporlarının geriye dönük incelenmesi ile AMKB tanılı yatan hastalarda suç oranlarının ve suçla ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanan çalışmamızda bireylerde yüksek suç oranları tespit edilmiş olup; madde kullanımı olanlarda riskin alkol kullanımı olanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca yetişkin AMKB tanılı bireylerde madde kullanım bozukluğu tanısının ve erkek cinsiyetin suç davranışının yordayıcılarından olduğu saptanmıştır.

Alkol ve madde kullanımı her ikisi de güncel literatürde suç ile ilişkili bulunmuş olup [3, 7, 8]; büyük çoğunluğu ergen yaş grubunda olmak üzere madde kullanımında suç riskinin arttığını bildiren çalışmaların [2, 9, 15] yanı sıra, alkol kullanımının daha riskli olduğunu bildiren çalışmalar [16-18] da mevcuttur. Örneğin; Lundholm ve ark.'nın [17] derlemesinde alkol ve alışıldık dozların üzerinde benzodiazepin kullanımı şiddet içeren suçlar için risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Alkol ve madde kullanımı ile suç arasında aslında tam bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamaktadır. Aynı zamanda kendisi de başlı başına suç teşkil eden madde kullanımı [8, 11] suç davranışına yatkınlık sağlamakta, suça yönelimi artırmaktadır. Çalışmamızın sonuçları madde kullanımının suç davranışı riskini beş kat artırdığını göstermekte ve bu ilişki ile ilgili net bir veri oluşturmaktadır. Alkol kullanımının merkezi sinir sisteminde yarattığı disinhibisyon sonrasında yaşanan davranış değişiklikleri, saldırganlık, sorumluluk ve kontrol duygusunda azalma, bastırılan agresif dürtü ve isteklerin kolayca eyleme dönüşebilmesi

kişiyi suç davranışına yönlendirebilirken [9, 19]; madde kullanımında ise maddenin heyecan ve enerji artışı etkisinin davranış kontrolünü bozması, maddeyi elde edebilmek için çeşitli yasadışı yollara başvurmak, madde ile ilişkili yasadışı sistemin bir parçası olan şiddet davranışları gibi daha karmaşık modellerden söz etmek uygun olacaktır [3, 7]. Çalışmamızda en sık rastlanan suçlar arasında madde ile ilişkili suçlar ve gasp-darp-cebir suçları ilk sıralarda olup; daha çok ekonomik nedenlerle ve madde ile ilişkili yasadışı sistemin bir parçası olarak işlenmiş olabileceklerini düşünmekteyiz. Alpay ve ark.'nın [1] 2180 madde bağımlısı ile yaptıkları çalışmalarında, çalışma grubunun %77'sinin suç nedeni hapse girdiği ya da ceza aldığı saptanmıştır. Bu oran çalışmamız suç oranlarından hafif düşük olmakla birlikte benzer, tutuklama oranlarından ise oldukça yüksektir. Bu farklılıklar suç nedeni hapse girme ve ceza alma şeklinde verinin gruplanmış olması ile açıklanabilir. Aynı çalışmada en sık rastlanan suçun ise %51 oranında uyuşturucu madde bulundurmak ve kullanmak olduğu saptanmıştır ki; bu oranda çalışmamıza göre yükseklik göstermektedir. Çalışmanın yapıldığı yıllar göz önüne alındığında o dönemden bu zamana madde kullanan bireylerde madde ile de ilişkili olabilecek gasp, hırsızlık gibi suçların arttığından söz etmek mümkün olabilir.

Çalışmamızda her ne kadar güven aralığı oldukça geniş de olsa bağımlı hasta grubunda erkek cinsiyette olmanın kadın olmaya göre suç davranışı riskini 14 kat artırmakta olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da benzer sonuca varılmıştır [3, 11]. Erkek bağımlılarda suç riskinin artmış olması hem saldırgan, agresif davranışların cinsiyet ve Y kromozomu ile olan

ilişkinde [20] hem de bu kişilerde olasılıkla eşlik eden antisosyal kişilik özelliklerine bağlanabilir. Antisosyal kişilik bozukluğu daha çok erkeklerde görülmektedir ve alkol-madde kullanımı ile %30-60'a varan eşitlik oranlarına sahiptir. Ayrıca şiddet davranışı gösteren antisosyal kişilik bozukluğu vakalarında da %89-69 oranında madde kullanımı saptanmıştır [21]. Saldırganlık, dürtüsellik, empati becerilerinde düşüklük, şiddet içeren davranışlar ve toplum kurallarına uymakta güçlük sonucunda suçta yönelme bu hastalarda sıkça görülebilmektedir [3, 22, 23].

Çalışmamızın bir diğer önemli bulgusu ise tüm grupta kendine zarar verme davranışının %43 oranında görülmesidir. Evren ve Evren'in [24] çalışmasında ise çoğunluğu alkol kullanan bireylerde kendine zarar verme davranışı oranı %34,6 bulunmuştur. Bu oran çalışmamıza göre düşük olup; çalışma grubumuzdaki, çoğunluğu opioid kullanan, madde bağımlısı hasta sayısının fazlalığı ile açıklanabilir. Ek olarak çalışmamızda kendine zarar verme davranışının suç işleyen AMKB tanılı bireylerde anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durumu literatürde de bildirildiği şekliyle olasılıkla antisosyal ve sınır kişilik özelliklerinin eşlik etmesi ile açıklamanın mümkün olabileceğini düşünmekteyiz [25]. Parçalanmış aile yapısı, evden kaçma, eğitimi yarım bırakma ve özkıyım oranlarındaki yükseklik de bu kişilik bozukluklarına işaret edebilen diğer riskli durumlardandır. Ayrıca %74'e yakın oranda aşırı hareketlilik varlığı çalışma grubundaki hastalarda dürtüsellik de sıkça görülebileceğini düşündürmekte ve dürtüsellik de kişinin kendisine zarar vermesini kolaylaştırabilmektedir.

Tüm bu bulgular ve tartışma ışığında AMKB tanılı hastaların bağımlılık tedavisi uygulamaları içerisinde suç kavramı açısından da değerlendirilmesinin, riskin tanınıp önlemlerin alınabilmesi açısından önemli olduğunu ve tedavi pratiği içerisinde sosyal hizmet uygulamalarının bireylerin yaşadığı psikososyal olaylar ve adli süreçleri inceleme noktasında değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın tasarımının retrospektif olması, elde edilen verilerin kişinin kendi beyanına dayanması kısıtlılıkların başında gelmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmamış olması ve verilerin sadece AMKB tanılı yatan hastaları içermesi de diğer bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Katılımcı sayısının çokluğu, tüm görüşmelerin tek bir sosyal çalışmacı tarafından yapılmış olması ve temel analizlerin ileri analizlerle desteklenmesinin çalışmayı kısıtlılıklarına rağmen güvenilir kıldığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; bir grup bağımlı hastada tespit edilen yüksek suç davranışı oranları, tanı ve cinsiyet ile ilişkili bulunmuş olup, madde kullanımının ve erkek cinsiyetin suç davranışı riskini artırdığı saptanmıştır. Aynı zamanda suç işlemiş olan AMKB olan bireylerin kendine zarar verme oranları da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kendine zarar verme davranışının bağımlı hasta grubunda suç davranışı riskini öngörme olasılığı açısından takip ve tedavide değerlendirilmesi, özellikle madde bağımlısı erkek bireyler için bağımlılık tedavisi içerisinde suç davranışını önleme ile ilgili eğitimlerin eklenmesi ve sonuçların daha büyük örneklem boyutlu, randomize kontrollü çalışmalarla tekrarlanması önerilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Alpay N, Karamustafaoğlu N, Kükürt R. Madde bağımlılarında suç. *Düşünen Adam* 1995;8:16-17.
2. Altuner D, Engin N, Gürer C, Akyay İ, Akgül A. Madde kullanımı ve suç ilişkisi: kesitsel bir araştırma. *Tıp Araştırmaları Derg* 2009;7:87-94.
3. Havaçeliği Atlam D, Şaşman Kaylı D. Bağımlılıkta riskli bir durum: suç davranışı. Yüncü Z (editör). *Ergen Bağımlılığı*. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2019:11-17.
4. Chalub M, Telles LEB. Alcohol, drugs, and crime. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:69-73.
5. Bye EK. Alcohol and violence: use of possible confounders in a time-series analysis. *Addiction* 2007;102:369-376. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01701.x>
6. Maniglio R. Severe mental illness and criminal victimization: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:180-191. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01300.x>
7. Arabacı LB, Taş G, Dikeç G. Çocuk ve ergenlerde madde kullanımı, suça yönelme, ruhsal bozukluklar ve hemşirelik bakımı. *Bağımlılık Derg* 2017;18:135-144.
8. Çöpür M, Eryılmaz A, Çakmak D. Alkol, madde kullanımı ve yasal sorunlar. *Okmeydanı Tıp Derg* 2014;30:84-88. <https://doi.org/10.5222/otd.sup2.2014.084>
9. Sayal A, Aydın A, Demirkan K, İşimer A. Alkol kullanımı ve suç oranı. *Gülhane Tıp Derg* 2005;47:14-17.

10. Walters GD. Does drug use inhibit crime deceleration or does crime inhibit drug use deceleration? A test of the reciprocal risk postulate of the worst of both worlds hypothesis. *Subst Use Misuse* 2018;53:1681-1687. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1424914>
11. Şimşek Ü, Eraslan F. 2014-2018 yılları arasında Tokat'ta uyuşturucu madde kullanımı ve uyuşturucu madde bağımlı suçlar. *SBAD* 2019;103-120.
12. Tosun M, Çetin A, Konuk N. Alkol ve madde bağımlılığının adli psikiyatrik yönleri. *Türkiye Klinikleri J Psychiatry Special Topics* 2011;4:81-90.
13. Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal bozuklukların tanısı ve sayımsal el kitabı (DSM-5), Köroğlu E (Çeviri editör). 5. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
14. Polat G. Madde bağımlılığı tedavisinde sosyal hizmet mesleği. *Okmeydanı Tıp Derg* 2014;30:143-148. <https://doi.org/10.5222/otd.suppl.2014.143>
15. Bulut M, Savaş HA, Cansel N. ve ark. Gaziantep üniversitesi alkol ve madde kullanım bozuklukları birimine başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri. *Bağımlılık Derg* 2006;7:65-70.
16. Haggard Grann U, Hallqvist J, Langström N, Möller J. The role of alcohol and drugs in triggering criminal violence: a case-crossover study. *Addiction* 2006;101:100-108. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01293.x>
17. Lundholm L, Haggard U, Möller J, Hallqvist J, Thiblin I. The triggering effect of alcohol and illicit drugs on violent crime in a remand prison population: a case crossover study. *Drug Alcohol Depend* 2013;129:110-115. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.09.019>
18. Valdez A, Kaplan CD, Curtis RL. Aggressive crime, alcohol and drug use, and concentrated poverty in 24 U.S. urban areas. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007;33:595-603. <https://doi.org/10.1080/00952990701407637>
19. Gmel G, Rehm J. Harmful alcohol use. *Alcohol Res Health* 2003;27:52-62.
20. Yang C, Ba H, Zhang W. et al. The association of 22 Y chromosome short tandem repeat loci with initiative-aggressive behavior. *Gene* 2018;654:10-13. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.039>
21. Erdem M, Özdemir B, Çelik C, Balıkcı A, Türker T, Özmenler KN. Antisozyal kişilik bozukluğu olgularının şiddet suçu niteliğine göre mizaç ve karakter özellikleri. *Klinik Psikiyatri* 2010;13:113-118.
22. Demirel ÖF, Balcıoğlu İ. Alkol ve madde bağımlılığında ceza sorumluluğu ve fiil ehliyeti. *Yeni Symposium* 2015;53:27-33. <https://doi.org/10.5455/NYS.20150309011520>
23. Evren EC. Alkol/madde kullanım bozukluğunda kişilik bozukluğu ek tanısı: bir gözden geçirme. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:111-119.
24. Evren C, Evren B. Self-mutilation in substance-dependent patients and relationship with childhood abuse and neglect, alexithymia and temperament and character dimensions of personality. *Drug Alcohol Depend* 2005;80:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.03.017>
25. Maloney E, Degenhardt L, Darke S, Nelson EC. Investigating the co-occurrence of self-mutilation and suicide attempts among opioid-dependent individuals. *Suicide Life Threat Behav* 2010;40:50-62. <https://doi.org/10.1521/suli.2010.40.1.50>

Etik onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 21/01/2020 tarih ve 02 sayılı toplantı kararı ile onaylanmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

T.T.U. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. T.T.U., Ç.T., H.K. teoriyi geliştirmiş ve materyal metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini T.T.U., Ç.T., H.K., F.A. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü T.T.U. tarafından yazılmış, F.A. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Varfarin tedavisi alan hastalarda CYP2C9 gen polimorfizminin araştırılması

Investigation of CYP2C9 gene polymorphism in patients receiving Warfarin therapy

Tutku Erarşlan, İbrahim Türkçüer, Aylin Köşeler, Ramazan Sabırlı, Atakan Yılmaz, Mert Özen, Abuzer Kekeç, Fatih Çifçibaşı

Gönderilme tarihi: 27.05.2020

Kabul tarihi: 28.07.2020

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı varfarin tedavisi almakta olup hastanemize başvuran hastalarda, CYP2C9 gen polimorfizmi durumu ile haftalık doz ihtiyacı ve INR düzeyleri arasında ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran, Varfarin tedavisi kullanan, toplam 100 hasta ve 100 kontrol grubu çalışma kapsamına alındı.

Bulgular: Varfarin kullanan grupta CYP2C9*1 allel frekansı %74; CYP2C9*2 allel frekansı %8,5; CYP2C9*3 allel frekansı %17,5; CYP2C9*1/*1 genotip frekansı %54; CYP2C9*1/*2 genotip frekansı %11; CYP2C9*1/*3 genotip frekansı %29; CYP2C9*2/*3 genotip frekansı %6 olarak saptandı. Varfarin grubunun CYP2C9 genotiplerine ve allellere göre acil servis başvurusundaki INR düzeylerine bakıldığında genotipler veya alleller arasında INR düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,475$ ve $p=0,483$). Varfarin kullanılmaya başlandıktan sonra ilk kontrolde yapılan INR ölçümlerinde wild tip genotipe veya allele sahip bireylerde INR düzeyi diğer genotip ve allellere sahip bireylere göre belirgin olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,038$ ve $p=0,032$). Varfarin tedavisi sırasında ölçülen pik INR değeri de aynı şekilde wild tip bireylerde diğer genotip veya allellere sahip bireylere göre daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,008$).

Sonuç: CYP2C9 geninin mutant allel veya genotiplerini taşıyan hastaların ilk ve pik INR değerlerinin mutasyonsuz olan gruba göre yüksek saptanmış olması bu allellerin Varfarin metabolizmasına etkisini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: CYP2C9 gen polimorfizmi, Varfarin, antikoagülasyon.

Erarşlan T, Türkçüer İ, Köşeler A, Sabırlı R, Yılmaz A, Özen M, Kekeç A, Çifçibaşı F. Varfarin tedavisi alan hastalarda CYP2C9 gen polimorfizminin araştırılması. Pam Tıp Derg 2020;13:749-757.

Abstract

Purpose: The aim of the study is to investigate the relationship between CYP2C9 gene polymorphism status and weekly dose requirement and INR levels in patients who are receiving Warfarin treatment and admitted to our hospital.

Materials and methods: A total of 100 patients and 100 control groups who applied to the Emergency Department of Pamukkale University Medical Faculty, who used Warfarin treatment were included in the study.

Results: CYP2C9*1 allele frequency 74%, CYP2C9*2 allele frequency 8.5%, CYP2C9*3 allele frequency 17.5%, CYP2C9*1/*1 genotype frequency %54, CYP2C9*1/*2 genotype frequency 11%, CYP2C9*1/*3 genotype frequency 29%, CYP2C9*2/*3 genotype frequency 6% were found in the group using Warfarin. When the Warfarin group was measured according to CYP2C9 genotypes and alleles, there was no statistically significant difference between the genotypes or alleles in terms of INR levels ($p=0.475$ and $p=0.483$, respectively). In the INR measurements performed in the first control after the use of Warfarin, the INR level was found to be significantly lower in individuals with wild type genotype or allele compared to individuals with other genotypes and alleles ($p=0.038$ and $p=0.032$, respectively). The peak INR value measured during Warfarin treatment was likewise lower in wild-type individuals than in individuals with other genotypes or alleles ($p=0.0001$ and $p=0.008$, respectively).

Tutku Erarşlan, Dr. Bitlis Devlet Hastanesi, Acil Servis, Bitlis, Türkiye, e-posta: drtutkuerarşlan@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1903-5153)

İbrahim Türkçüer, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D. Denizli, Türkiye, e-posta: iturkcuer@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0001-8342-4615) (Sorumlu Yazar)

Aylin Köşeler, Doç. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik A.D. Denizli, Türkiye, e-posta: aylinkoeseler@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4832-0436)

Ramazan Sabırlı, Dr. Öğr. Üye. Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D. Kars, Türkiye, e-pota: ramazan_sabirli@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4599-5833)

Atakan Yılmaz, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D. Denizli, Türkiye, e-posta: dr_atakanyilmaz@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-9773-5681)

Mert Özen, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp A.D. Denizli, Türkiye, e-posta: ozenmert@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-6653-3756)

Abuzer Kekeç, Dr. Tunceli Devlet Hastanesi, Acil Servis, Tunceli, Türkiye, e-posta: abuzerkekec@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0193-4721)

Fatih Çifçibaşı, Dr. Tatvan Devlet Hastanesi, Acil Servis, Bitlis, Türkiye, e-posta: fatihcificibasi@hotmail.com (orcid.org/000-0003-0049-1682)

Conclusion: The fact that the first and peak INR values of patients carrying the mutant allele or genotypes of the *CYP2C9* gene were higher than the non-mutated group reveals the effect of these alleles on Warfarin metabolism.

Key words: *CYP2C9* gene polymorphism, Warfarin, anticoagulation.

Erarslan T, Turkcuer I, Koseler A, Sabirli R, Yılmaz A, Ozen M, Kekec A, Cifcibasi F. Investigation of *CYP2C9* gene polymorphism in patients receiving Warfarin therapy. Pam Med J 2020;13:749-757.

Giriş

Oral antikoagülanlar, tromboembolik bozuklukların tedavisinde ve profilaksisinde sık kullanılmaktadırlar [1-5]. Warfarin, dünyada oral antikoagülan olarak en yaygın kullanılan ilaçtır [6]. Bireylerin Warfarine olan yanıtı çok farklıdır. Warfarin protrombin zamanını uzatır ve hastalar international normalized ratio (INR) ile yakın takip edilir. INR hesaplaması ise $[INR = (\text{Protrombin zamanı hasta} / \text{Protrombin zamanı normal})^{ISI}]$ formülü ile hesaplanır. ISI ise uluslararası duyarlılık indeksi [international sensitivity index (ISI)] olarak bilinir [7]. Takibe rağmen yine de her yıl tahmini olarak %7,6-16,5 oranında kanama komplikasyonu görülür. Kanama komplikasyonu en sık Warfarin tedavisinin başlangıç döneminde görülür [2, 8].

Warfarin, antikoagülan etkisini, vitamin K epoksit'den, indirgenmiş vitamin K oluşumunu sağlayan vitamin K epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek göstermektedir [9]. Bu protein, vitamin K epoksit redüktaz kompleks subunit 1 geni (*VKORC1*) olarak kodlanmış olup, bu gen mutasyonlarında pıhtılaşma faktör eksiklikleri ve Warfarin direnci olduğu bildirilmiştir [10].

Sitokrom *P450C9* (*CYP2C9*), Warfarin gibi birçok önemli ilacın oksidatif metabolizması için gerekli olan bir karaciğer enzimidir ve *CYP2C9* bölgesinde bir dizi genetik polimorfizm tanımlanmıştır [11, 12]. Bu genetik mutasyonlardan biri; ekson 3 pozisyon 144'de, arjininin sisteinle yer değiştirdiği *CYP2C9*2* alleli (Arg144Cys), diğeri ekson 7 pozisyon 359'da izolösünün lösinle yer değiştirdiği *CYP2C9*3* alleli (Ile359Leu)'dir. Bu mutasyonlar invitro Warfarin hidrosilasyonundaki bozulmayı gösterir [13, 14]. *CYP2C9* allellerinden biri olan *CYP2C9*1* alleli wild tipi en yaygın tip olup, doğal tip genotip olarak bilinir. *CYP2C9*2* allelini taşıyan hastalardaki enzim aktivitesi, wild tip enzim aktivitesinin %12'sini oluşturur. *CYP2C9*3* allelini taşıyan hastalardaki enzim aktivitesi ise %5'tir [13, 15, 16]. Her iki varyant

allelin, kararlı dozu elde etme güçlüğüne sebep olduğu, Warfarin doz gereksiniminde azalma ve ilaç kullanımının erken döneminde daha yüksek kanama riski ile ilişkisi olduğu görülmüştür [17-23]. Warfarin tedavi uygulamasında doz ayarlanması, hastanın diyeti, eşlik eden hastalık durumu, kilosu, diğer kullandığı ilaçlar ve genetik faktörlere göre değişkenlik göstereceği için, etkili ve güvenli doz ayarını yapmak zordur.

Çalışmadaki amacımız; Warfarin tedavisi almakta olup hastanemize başvuran hastalarda, *CYP2C9* gen polimorfizmi durumu ile haftalık doz ihtiyacı ve INR düzeyi arasında ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve yöntem

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler yapılacak işlem ve uygulamalarla ilgili yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı olarak çalışmaya katılacaklarına dair imzalı onay alındı.

Örneklem seçimi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran, Warfarin tedavisi kullanan, toplam 100 hasta ve 100 kontrol grubu (gönüllü sağlıklı denek) çalışma kapsamına alındı. Evrendeki birey sayısı bilinmeyen örneklem genişliği formülüne göre ($\alpha=0,05$, prevalans=0,07, $d=0,05$) evreni temsil edecek en az örnek büyüklüğü 100 olarak bulundu (prevalansın %7 düzeyinde olacağı ön görüldü).

Hasta verilerinin elde edilmesi

Hastane bilgi yönetim sisteminde hastaya Warfarin başlanması sonrası ilk ölçülen INR değeri (1 hafta sonraki) ve başvuru süresine kadar olan en yüksek (pik) INR değeri veri setine kaydedildi. Ayrıca hastanın kilosu, haftalık Warfarin kullanım dozu ve acil servise

başvurusunda ölçülen INR değeri veri setine kaydedildi.

DNA elde edilmesi

Çalışmada yer alabilecek olan gönüllü bireylerden ortalama 5 ml antikogülanlı (K3EDTA) vakumlu tüplere kan alınarak, standart fenol-kloroform yöntemine göre genomik DNA izolasyonu yapıldı. Bireylerden alınan 4-5 ml kan örnekleri %2'lik 1 ml etilen diamintetra asetik asit (EDTA) içeren tüplere konulduktan sonra kan örnekleri DNA'lar izole edilmek için -80°C'de bekletildi.

CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 allelik varyantlarının belirlenmesi

Elde edilen genomik DNA'larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile CYP2C9 genine özgü bölge çoğaltılarak ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlemlendi ve PCR/RFLP tabanına dayalı genotipleme yapıldı. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 varyantının taranması için *Avall* enzimleri kullanıldı (Bu enzimler polimorfik odakların varlığında kesme işlemi yapmaktadır).

CYP2C9*2 varyantı için kullanılan primer çifti:

Forward 5' -TAC AAA TAC AAT GAA AAT ATC ATG- 3'

Reverse5' -CTA ACA ACC AGA CTC ATA ATG- 3'

CYP2C9*3 varyantı için kullanılan primer çifti:

Forward 5' -AAT AATAAT ATG CAC GAG GTC CAG AGA TGC- 3'

Reverse5 ' -GAT ACT ATG AAT TTG GG- 3'

Dahil etme kriterleri

Hasta grubuna; çalışmaya dahil olmak için yazılı onam veren 18 yaşından büyük, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olağan olan, bilinen kanama diyatezi bulunmayan, en az 3 aydır aynı dozda Varfarin kullanan, sigara ve kronik alkol kullanıcısı olmayan, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar dahil edildi.

Kontrol grubuna ise Varfarin ve benzeri koagülasyon üzerine etkili ilaç kullanmayan, herhangi bir sebeple acil servise başvuran, çalışmaya dahil olmak için yazılı onam veren 18 yaşından büyük, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri olağan olan, bilinen kanama diyatezi bulunmayan, hastalar dahil edildi.

Dışlama kriterleri

Varfarin harici başka antikoagülan kullanımı olan, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan, bilinen kanama diyatezi varlığı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

İstatistiksel analiz

Veri analizinde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0" istatistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, medyan (IQR) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve tek yönlü varyans analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi. Tüm incelemelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sağlıklı grubun %56'sı (n=56) erkek, %44'ü (n=44) kadın, Varfarin kullanan grubun ise %47'si (n=47) erkek, %53'ü (n=53) kadınlardan oluşmaktadır. Sağlıklı grubun yaş ortalaması $58,72 \pm 15,75$; Varfarin grubunun yaş ortalaması ise $65,41 \pm 13,88$ olarak saptandı. Varfarin grubu ve sağlıklı grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,253$ ve $p=0,145$). Varfarin kullanan grubun acil servis başvurusunda ölçülen ortalama INR değeri $3,59 \pm 3,49$ olarak saptandı. Varfarin kullanan grubun acil servise başvurduğu sırada haftalık ortalama Varfarin kullanım dozu $29,25 \pm 11,69$ mg olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların başlangıç verileri

	Varfarin Grubu n=100		Kontrol Grubu n=100		p Değeri
Cinsiyet	Erkek n (%)	47 (%47)	Erkek n (%)	56 (%56)	$p^1=0,253$
	Kadın n (%)	53 (%53)	Kadın n (%)	44 (%44)	
	Ort.±St. Sapma	Ortanca (25-75. Çeyrekler)	Ort.±St. Sapma	Ortanca (25-75. Çeyrekler)	
Yaş	65,41±13,88	62,75 (46-76)	58,72±15,75	59 (49-69,75)	$p^2=0,145$
INR	3,59±3,49	2,42 (1,48-3,97)			
Haftalık Varfarin Dozu	29,25±11,69	28,75 (17,5-35)			

p^1 değeri Pearson Ki-Kare testinden elde edilmiştir.

p^2 değeri Mann Whitney U testinden elde edilmiştir.

Tüm çalışma popülasyonunda *CYP2C9*1* allel frekansı %70,5 (n=282), *CYP2C9*2* allel frekansı %13,5 (n=54), *CYP2C9*3* allel frekansı %16 (n=64) olarak saptandı. *CYP2C9*1/*1* genotip frekansı %46,5 (n=93), *CYP2C9*1/*2* genotip frekansı %21,5 (n=43), *CYP2C9*1/*3* genotip frekansı %26,5 (n=53), *CYP2C9*2/*3* genotip frekansı %5,5 (n=11) olarak saptandı.

Varfarin kullanan grupta *CYP2C9*1* allel frekansı %74 (n=148), *CYP2C9*2* allel frekansı %8,5 (n=17), *CYP2C9*3* allel frekansı %17,5 (n=35) olarak saptandı. Sağlıklı grupta ise *CYP2C9*1* allel frekansı %67 (n=134), *CYP2C9*2* allel frekansı %18,5 (n=37), *CYP2C9*3* allel frekansı %14,5 (n=29) olarak saptandı. *CYP2C9*2/*2* ve **3/*3* genotiplerine sahip herhangi bir olgu tespit edilmedi. Varfarin kullanan grupta *CYP2C9*1/*1* genotip frekansı %54 (n=54), *CYP2C9*1/*2* genotip frekansı %11 (n=11), *CYP2C9*1/*3* genotip frekansı %29 (n=29), *CYP2C9*2/*3* genotip frekansı %6 (n=6) olarak saptandı (Tablo 2).

Varfarin grubunun *CYP2C9* genotiplerine ve allellere göre acil servis başvurusundaki INR düzeylerine bakıldığında genotipler veya alleller

arasında INR düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,475$ ve $p=0,483$) (Tablo 3).

Varfarin kullanan hastaların *CYP2C9* genotiplerine ve allellere göre acil servis başvurusundaki haftalık kullandıkları Varfarin dozuna bakıldığında genotipler veya alleller arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,792$ ve $p=0,88$) (Tablo 4).

*CYP2C9*1/*1* genotipi ve *CYP2C9*1* alleli wild tip olarak değerlendirilerek Varfarin kullanan hastalar gruplandırıldığında hastaların Varfarin başladıktan sonra ilk kontrolde yapılan INR ölçümlerinde wild tip genotipe veya allele sahip bireylerde acil servis başvurusu sırasındaki INR düzeyi diğer genotip ve allellere sahip bireylere göre belirgin olarak daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,038$ ve $p=0,032$) (Tablo 5).

Varfarin tedavisi sırasında ölçülen pik INR değeri de aynı şekilde wild tip bireylerde diğer genotip veya allellere sahip bireylere göre daha düşük saptandı (sırasıyla $p=0,0001$ ve $p=0,008$) (Tablo 5).

Tablo 2. Gruplarda allel ve genotip frekansları

Varfarin Grubu n=100 genotip, n=200 Allel				Kontrol Grubu n=100 genotip, n=200 Allel				p Değeri
Genotip	n (%)	Allel	Frekans n (%)	Genotip	Frekans n (%)	Allel	Frekans n (%)	
*1/*1	54 (%54)	*1	148 (%74)	*1/*1	39 (%39)	*1	134 (%67)	p ¹ =0,004 p ² =0,013
*1/*2	11 (%11)	*2	17 (%8,5)	*1/*2	32 (%32)	*2	37 (%18,5)	
*1/*3	29 (%29)	*3	35 (%17,5)	*1/*3	24 (%24)	*3	29 (%14,5)	
*2/*3	6 (%6)			*2/*3	5 (%5)			
*2/*2	0 (%0)			*2/*2	0 (%0)			
*3/*3	0 (%0)			*3/*3	0 (%0)			

p¹ değeri Kruskal Wallis analizinden elde edilmiştir ve gruplardaki genotip frekansları arasındaki ilişkiyi göstermektedir.
p² değeri Kruskal Wallis analizinden elde edilmiştir ve gruplardaki allel frekansları arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Tablo 3. Varfarin kullanan hastalarda genotip ve allel farklılıklarının INR değeri ile ilişkisi

INR Değeri							
Genotip	Ort.±St. Sapma	Ortanca (25-75. Çeyrek)	p Değeri	Allel	Ort.±St. Sapma	Ortanca (25-75. Çeyrek)	p Değeri
*1/*1	3,93±3,77	2,6 (1,48-4,3)		*1	3,72±3,63	2,5 (1,48-4,02)	p ³ =0,483 p ⁴ =0,447
*1/*2	4,63±5,36	2,97 (1,29-4,67)	p ¹ =0,475 p ² =0,267	*2	4,17±4,46	2,72 (1,51-6,35)	
*1/*3	2,63±1,87	1,87 (1,42-3,06)		*3	2,75±1,91	1,99 (1,44-3,2)	
*2/*3	3,33±2,2	2,35 (1,56-6,08)					

p¹ değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir ve tüm genotiplerdeki INR düzeylerinin analizini göstermektedir.
p² değeri Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir ve CYP2C9 *1/1 genotipi ve diğer tüm genotipler arasındaki INR düzeylerinin analizini göstermektedir.
p³ değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir ve tüm allellerle INR düzeylerinin analizini göstermektedir.
p⁴ değeri Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir ve CYP2C9 *1 alleli ve diğer tüm alleller arasındaki INR düzeylerinin analizini göstermektedir.
INR: International Normalized Ratio
St.Sapma= Standart Sapma

Tablo 4. Varfarin kullanan hastalarda genotip ve allel farklılıklarının haftalık Varfarin kullanım dozu ile ilişkisi

Haftalık Varfarin Dozu							
Genotip	Ort.±St. Sapma	Ortanca (25-75. Çeyrek)	p değeri	Allel	Ort.±St. Sapma	Ortanca (25-75. Çeyrek)	p değeri
*1/*1	28,72±11,19	28,75(19,37-28,75)		*1	29,19±11,51	30 (18,12-35)	p ³ =0,88 p ⁴ =0,982
*1/*2	29,77±13,2	35 (17,5-42,5)	p ¹ =0,792 p ² =0,700	*2	28,38±12,3	25(17,5-38,75)	
*1/*3	30,73±12,5	35 (21,25-35)		*3	29,89±12,27	27,5 (20-35)	
*2/*3	25,83±11,14	23,75 (17,5-30,625)					

p¹ değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir ve tüm genotiplerdeki hastaların haftalık Varfarin dozu analizini göstermektedir.
p² değeri Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir ve CYP2C9 *1/1 genotipi ve diğer tüm genotiplerdeki hastaların haftalık Varfarin dozu analizini göstermektedir.
p³ değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir ve tüm allellere sahip hastaların haftalık Varfarin dozu analizini göstermektedir.
p⁴ değeri Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir ve CYP2C9 *1 alleli ve diğer tüm allellere sahip hastaların arasındaki haftalık Varfarin analizini göstermektedir.
Ort.±St.Sapma= Ortalama ±Standart Sapma

Tablo 5. Varfarin kullanan hastalarda genotip ve allel farklılıklarının ilk ölçülen INR değeri ve en yüksek ölçülen INR değeri ile ilişkisi

	Ort.±St. Sapma	İlk Ölçülen INR Değeri		Ort.±St. Sapma	EnYüksek INR Değeri		
		Ortanca (25-75. Çeyrek)	p Değeri		Ortanca (25-75. Çeyrek)	p Değeri	
Genotip	*1/*1	1,46±0,226	1,51 (1,1-1,71)	0,038	5,29±1,88	5,35 (3,95-7,34)	0,0001
	Diğer	2,01±1,42	1,68 (1,49-1,94)		7,40±2,55	7,63 (5,85-8,66)	
Allel	*1	1,44±0,74	1,49 (1,1-1,55)	0,032	6,09±2,47	5,92 (4,41-8,03)	0,008
	Diğer	2,11±1,66	1,475(1,3-1,947)		7,31±2,49	6,98 (5,9-8,61)	

p değeri Mann-Whitney U testinden elde edilmiştir. Wild tip allel ve genotip frekansı ile diğer allel ve genotip frekansının istatistiksel analizini ifade etmektedir.

Ort.±St.Sapma= Ortalama ±Standart Sapma

Tartışma

CYP2C9 genotipi ve kanama arasındaki ilişkinin klinik önemi bilinmektedir. *CYP2C9* genotipinin, Varfarin tedavisinin özellikle başlangıç evrelerinde olan kanamalarında, bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [22].

Farklı ırklarda ve toplumlarda *CYP2C9* genotip farklılıkları mevcuttur. Beyaz ırktan toplam 453 hastanın *CYP2C9* genotip sıklığının incelendiği çalışmada *1/*1, *1/*2, *1/*3, genotiplerinin toplumda görülme sıklığı sırasıyla %65, %19, %12, bulunmuştur [24]. Scordo ve ark.'nın [25] çalışmasında ise 157 italyan, 150 etiopyalı gönüllülerde *CYP2C9* genotip analizi yapılmış, italyan popülasyonda *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %65; *1/*2 genotip frekansı %15,3; *1/*3 genotip frekansı ise %14,5 olarak saptanmıştır. Etiopyalı popülasyonda ise *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %86,7; *1/*2 genotip frekansı %8,7; *1/*3 genotip frekansı %4,6 olarak saptanmıştır.

Çin popülasyonunda yapılan çalışmalarda ise beyaz ırktaki verilere göre *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı daha yüksektir. Bir çalışmada Çin'in 4 farklı bölgesindeki popülasyon genetik analizinde *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %86,2-95; *1/*2 genotip frekansı %0 ve *1/*3 genotip frekansı %3,3-9,8 aralığında saptanmıştır [26]. Han Çinlilerinde 2127 kişinin yer aldığı bir çalışmada *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %89,23; *1/*3 genotip frekansı %5,36; *1/*2 genotip frekansı ise %0,28 olarak saptanmıştır [27].

Aynacıoğlu ve ark. [28] tarafından 499 hastalık bir Türk popülasyonu çalışmasında

ise *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %61,72; *1/*2 genotip frekansı %18,04; *1/*3 genotip frekansı ise %17,23 olarak saptanmıştır. Barlas ve ark. [29] tarafından yapılan Türk popülasyonu çalışmasında *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %63,9; *1/*2 genotip frekansı %18,8; *1/*3 genotip frekansı ise %10,7 olarak saptanmıştır. Babaoğlu ve ark. [30] çalışmasında da *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %68,2; *1/*2 genotip frekansı %11,8; *1/*3 genotip frekansı ise %14,1 olarak saptanmıştır. Özer ve ark.'nın [31] çalışmasında ise *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı %70 olarak bildirilmiştir. Çalışmada *CYP2C9**1/*1 genotip frekansı diğer Türk popülasyonu ve beyaz ırk popülasyonu çalışmalarındaki düzeyden daha düşüktür. Çalışmadaki *CYP2C9**1/*3 genotipi frekansının beyaz ırkta yapılan çalışmaları diğer Türk popülasyonu çalışmalarında saptanan frekanstan daha yüksek olması dikkat çekicidir [24, 25].

CYP2C9 allel frekanslarına bakıldığında bir Çin popülasyonu çalışmasında *CYP2C9**1 allel (wild tip) frekansı %92-94,48; *CYP2C9**2 allel frekansı %0,6-0,14; *CYP2C9**3 allel frekansı ise %2,94-4,6 aralığında bildirilmiştir [32, 33]. İtalyan popülasyonu çalışmasında ise *CYP2C9**1 allel (wild tip) frekansı %79,6; *CYP2C9**2 allel frekansı %11,2; *CYP2C9**3 allel frekansı ise %9,2 olarak bildirilmiştir [25]. Dagenais ve ark. [34] tarafından yapılan bir derlemede Türk popülasyonu çalışmalarında *CYP2C9**1 allel (wild tip) frekansı %65,6-88,3; *CYP2C9**2 allel frekansı %10-19,6; *CYP2C9**3 allel frekansı ise %0-10,3 aralığında bildirilmiştir. Çalışmada saptadığımız *CYP2C9**1 ve *CYP2C9**2 allel frekansları diğer Türk ve beyaz ırk popülasyon

çalışmalarına paralel saptanırken, CYP2C9*3 allel frekansı diğer çalışmalara göre daha yüksektir [28-31, 34].

Birçok çalışmada CYP2C9 *1/*2 ve *1/*3 genotipleri olan kişilerin, CYP2C9*1/*1 genotipli bireylerle karşılaştırıldığında daha düşük Varfarin dozlarına ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir [34-36]. Türk toplumunda CYP2C9 allel sıklığı ve gen polimorfizmlerinin Varfarin doz gereksinimleri üzerine etkileri hakkında yayınlanan birkaç çalışma da bu görüşü desteklemektedir [35, 37, 38].

Bizim çalışmamızda ise wild tip allel (CYP2C9*1) veya genotipe (CYP2C9*1/*1) sahip bireyler ve diğer allel veya genotiplere sahip bireylerin haftalık varfarin kullanım dozlarını benzer düzeylerde saptadık.

Acil servise başvuru yapıldığı dönemde Varfarin dozu stabilize olmuş hastalar bizim çalışma popülasyonumuzu oluşturduğu için sonucun bu şekilde bulunduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar acil servise başvurularındaki Varfarin kullanım dozları ve INR düzeyleri açısından wild tip bireylerle diğer bireyler arasında farklılık gözlenmesi de stabilizasyon sürecinde ilk ölçülen INR ve takipteki pik INR düzeylerinin wild tip bireylerde düşük saptanması wild tip dışı allelere veya genotipe sahip bireylerde Varfarin metabolizmasının yavaşlamış olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmada wild tip allel frekansı Varfarin grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olsa da özellikle Varfarin grubunda enzim aktivitesinin düşük olmasına yol açan CYP2C9*3 alleli ve *1/*3 genotip frekanslarının kontrol grubuna göre yüksek oluşu Varfarin başlanan hastalarda genetik zeminin bilinmesinin önemine işaret etmektedir [13, 15, 16].

Sonuç olarak, çalışma verilerinden hareketle CYP2C9 geninin mutant allel veya genotiplerini taşıyan hastaların ilk ve pik INR değerlerinin mutasyonsuz olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olması ve aynı hastaların Varfarin kullanım dozu stabilize olduktan sonrasında INR düzeylerinin hedef aralıkta tutulmasının zorluğu aşıkardır. Haftalık Varfarin kullanım dozu stabil olan hastalarda INR düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farkın bulunmamış olması da gen mutasyonu

varlığına Varfarin başlandığı dönemde bakılması gerekliliğini ortaya koymakta ve Varfarin kullanım dozunun stabilize olduğu hastalarda ise bakılmasının anlam taşımadığını düşündürmektedir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Varfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-520. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-7-199304010-00005>
2. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-328. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90285-w](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90285-w)
3. Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992;102:352-363. https://doi.org/10.1378/chest.102.4_supplement.352s
4. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vanderbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-1562. <https://doi.org/10.1001/archinte.153.13.1557>
5. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study. *Lancet* 1996;348:423-428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)01109-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)01109-9)
6. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American heart Association/American college of cardiology foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to Varfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1633-1652. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00416-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00416-9)
7. Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı. Erişim adresi: <http://www.thd.org.tr/thdData/Books/520/koagulasyon-testlerinin-klinikte-kullanimi.pdf>. Erişim tarihi 14 Kasım 2019
8. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-3436. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.22.3431>
9. Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with Varfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03274.x>

10. Rettie AE, Korzekwa KR, Kunze KL, et al. Hydroxylation of Varfarin by human cDNA-expressed cytochrome P-450: a role for P-4502C9 in the etiology of (S)-Varfarin-drug interactions. *Chem Res Toxicol* 1992;5:54-59. <https://doi.org/10.1021/tx00025a009>
11. Laura Dean. Varfarin therapy and the Genotypes *CYP2C9* and *VKORC1*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/gtrbook/Varfarin/bin/20160608Varfarin.pdf>. Access May 15, 2020
12. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired S Varfarin metabolism catalyzed by R144C allelic variant of *CYP2C9*. *Pharmacogenetics* 1994;4:39-42. <https://doi.org/10.1097/00008571-199402000-00005>
13. Steward DJ, Haining RL, Henne KR, et al. Genetic association between sensitivity to Varfarin and expression of *CYP2C9**3. *Pharmacogenetics* 1997;7:361-367. <https://doi.org/10.1097/00008571-199710000-00004>
14. Haining RL, Hunter AP, Veronese ME, Trager WF, Rettie AE. Allelic variants of human cytochrome P4502C9: baculovirus-mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. *Arch Biochem Biophys* 1996;333:447-458. <https://doi.org/10.1006/abbi.1996.0414>
15. Crespi CL, Miller VP. The R144C change in the *CYP2C9**2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* 1997;7:203-210. <https://doi.org/10.1097/00008571-199706000-00005>
16. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 *CYP2C9* with Varfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04474-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04474-2)
17. Ogg MS, Brennan P, Meade T, Humphries SE. *CYP2C9**3 allelic variant and bleeding complications. *Lancet* 1999;354:1124. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)76918-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)76918-X)
18. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with Varfarin. *Thromb Haemost* 2000;84:775-778.
19. Freeman BD, Zehnbauer BA, McGrath S, Borecki I, Buchman TG. Cytochrome P450 polymorphisms are associated with reduced Varfarin dose. *Surgery* 2000;128:281-285. <https://doi.org/10.1067/msy.2000.107283>
20. Furuya H, Fernandez Salguero P, Gregory W, et al. Genetic polymorphism of *CYP2C9* and its effect on Varfarin maintenance dose requirement in patients undergoing anticoagulation therapy. *Pharmacogenetics* 1995;5:389-392. <https://doi.org/10.1097/00008571-199512000-00008>
21. Takahashi H, Kashima T, Nomizo Y, et al. Metabolism of Varfarin enantiomers in Japanese patients with heart disease having different *CYP2C9* and *CYP2C19* genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:519-528. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(98\)90103-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(98)90103-5)
22. COUMADIN (Varfarinsodium tablet) Princeton NJ. Bristol-Myers Squibb Pharma Company; 2015. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d91934a0-902e-c26c-23ca-d5acc4151b6>. Access November 14, 2019
23. Scordo MG, Pengo V, Spina E, Dahl ML, Gusella M, Padrini R. Influence of *CYP2C9* and *CYP2C19* genetic polymorphisms on Varfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:702-710. <https://doi.org/10.1067/mcp.2002.129321>
24. Hillman MA, Wilke RA, Caldwell MD, Berg RL, Glurich I, Burmester JK. Relative impact of covariates in prescribing Varfarin according to *CYP2C9* genotype. *Pharmacogenetics* 2004;14:539-547. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000114760.08559.dc>
25. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:447-450. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01460.x>
26. Xiong Y, Wang M, Fang K, et al. A systematic genetic polymorphism analysis of the *CYP2C9* gene in four different geographical Han populations in mainland China. *Genomics* 2011;97:277-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.11.004>
27. Dai DP, Xu RA, Hu LM, et al. *CYP2C9* polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database. *Pharmacogenomics J* 2014;14:85-92. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.2>
28. Aynacioglu AS, Brockmüller J, Bauer S, et al. Frequency of cytochrome P450 *CYP2C9* variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:409-415. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00012.x>
29. Barlas İÖ, Sezgin O, Dandara C, et al. Harnessing Knowledge on Very Important Pharmacogenes *CYP2C9* and *CYP2C19* Variation for Precision Medicine in Resource-Limited Global Conflict Zones. *OMICS* 2016;20:604-609. <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0133>
30. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, et al. *CYP2C9* genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:337-342. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0785-5>
31. Özer M, Demirci Y, Hizel C, et al. Impact of genetic factors (*CYP2C9*, *VKORC1* and *CYP4F2*) on Varfarin dose requirement in the Turkish population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;112:209-214. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12024>

32. Dai DP, Xu RA, Hu LM, et al. *CYP2C9* polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database. *Pharmacogenomics J* 2014;14:85-92. <https://doi.org/10.1038/tpj.2013.2>
33. Xiong Y, Wang M, Fang K, et al. A systematic genetic polymorphism analysis of the *CYP2C9* gene in four different geographical Han populations in mainland China. *Genomics* 2011;97:277-281. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2010.11.004>
34. Dagenais R, Wilby KJ, Elewa H, Ensom MHH. Impact of genetic polymorphisms on phenytoin pharmacokinetics and clinical outcomes in the middle east and north Africa region. *Drugs R&D* 2017;17:341-361. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0195-7>
35. Dericioglu N, Babaoglu MO, Saygi S, Bozkurt A, Yasar U. Varfarin resistance with poor *CYP2C9* activity and *CYP2C9* *1*2 genotype. *Ann Pharmacother* 2004;38:899. <https://doi.org/10.1345/aph.1D450>
36. Siddiqi A, Khan DA, Khan FA, Naveed AK. Impact of *CYP2C9* genetic polymorphism on Varfarin dose requirements in Pakistani population. *Pak J Pharm Sci* 2010;23:417-422.
37. Buzoianu Anca D, Trifa Adrian P, Mureşanu Dafin F, Sorin Crişan, Analysis of *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 and *VKORC1* -1639 G>A polymorphisms in a population from South-Eastern Europe. *J Cell Mol Med* 2012;16:2919-2924. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01606.x>
38. Oner Ozgon G, Langae TY, Feng H, et al. *VKORC1* and *CYP2C9* polymorphisms are associated with Varfarin dose requirements in Turkish patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:889-894. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0507-5>

Finansman kaynağı: Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (Proje numarası:2016TIPF005).

Etik kurul onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 15/12/2015-21 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Yazarların makaleye olan katkıları

İ.T, A.K. ve T.E. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. A.K., M.Ö. ve R.S. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzelemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini T.E., R.S. ve A.Y. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü T.E., A.K, F.Ç. tarafından yazılmış, İ.T. ve A.Y. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential biomarkers of acute exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranlarının çocuklardaki kistik fibroz dışı bronşektazinin akut alevlenmesinde potansiyel biyolojik gösterge olarak değerlendirilmesi

Ayşe Ayzıt Kılınc, Gülizar Alishbayli, Nursena Koloğlu, Haluk Çokuğraş

Gönderilme tarihi: 14.06.2020

Kabul tarihi: 04.08.2020

Abstract

Purpose: Non-cystic fibrosis bronchiectasis (non-CFBE) is a chronic inflammatory lung disease which causes significant morbidity in children. Exacerbations in non-CFBE are associated with worsening lung function. Several laboratory parameters such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) have been suggested to be as an indicator in various chronic inflammatory diseases. We aimed to assess the value of the NLR, PLR and MPV as markers of acute exacerbation in pediatric patients with non-CFBE.

Materials and methods: The NLR, PLR, and MPV values of 55 non-CFBE patients (during exacerbation and stable state periods) and 79 healthy control subjects were analyzed.

Results: The mean ages for the patient and control group were 13.62±3.5 and 12.72±2.68 years, respectively. 64% of patients and 54% of control subjects were male. The white blood cell count, absolute neutrophil count, and NLR values were significantly higher in the exacerbation group than in the healthy control group ($p<0.05$). MPV and PLR values were not significantly different between the two groups. Only forced expiratory volume in one second (FEV1) and C-reactive protein (CRP) level were significantly different ($p<0.001$) between the acute exacerbation and stable state periods in the patient group.

Conclusion: Despite the NLR value being significantly higher in children with non-CFBE than in healthy control subjects, it did not differentiate between the steady-state and acute exacerbations periods of the disease. PLR and MPV values also cannot be used as markers of acute exacerbation in children with non-CFBE.

Key words: Bronchiectasis, non-cystic fibrosis bronchiectasis, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume.

Kilinc AA, Alishbayli G, Kologlu N, Cokugras H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential biomarkers of acute exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Pam Med J 2020;13:759-766.

Özet

Amaç: Kistik fibroz dışı bronşektazi (KFDBE) çocuklarda önemli morbiditeye yol açan kronik inflamatuvar akciğer hastalığıdır. KFDBE'de alevlenme akciğer fonksiyonlarının kötüye gitmesi ile ilişkilidir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) gibi bazı laboratuvar parametrelerinin çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkları için bir gösterge olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda, KFDBE'li çocuklardaki akut alevlenmede NLO, TLO ve OTH ölçümlerinin bir gösterge olarak değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmada, akut alevlenme ve stabil dönemdeki 55 KFDBE'li hastanın ve 79 sağlıklı kontrol grubunun NLO, TLO ve OTH değerleri analiz edildi.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların ortalama yaşları sırasıyla 13,62±3,5 ve 12,72±2,68 yılıdır. Çalışma grubunun %64'ü ve kontrol grubunun %54'ü erkekti. Alevlenme dönemindeki grupta beyaz küre sayısı, nötrofil oranı ve NLO değerleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). İki gruptaki TLO ve OTH değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Çalışma grubunun akut alevlenme ve stabil dönemleri arasında, sadece ilk bir saniyede zorlu ekspiriyum hacmi (FEV1) ve c-reaktif protein (CRP) seviyeleri arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$).

Ayşe Ayzıt Kılınc, Ass. Prof. İstanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, İstanbul, Turkey, e-mail: kilincayse203@gmail.com (orcid.org/0000-0002-2879-8910) (Responsible Author)

Gülizar Alishbayli, MD. İstanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey, e-mail: gulizaralishbayli@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4460-7309)

Nursena Kologlu, MD. İstanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey, e-mail: nursenakologlu@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2227-5200)

Haluk Cokugras, Prof. İstanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology, İstanbul, Turkey, e-mail: cokugrash@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0086-3936)

Sonuç: Her ne kadar KFDBE' li çocuklardaki NLO değeri sağlıklı kontrol grubundaki çocuklara göre anlamlı ölçüde yüksek olsa da hastalığın stabil durum ve akut alevlenme periyodu arasında NLO değeri farklılık göstermedi. TLO ve OTH değerleri, KFDBE'li çocuklardaki akut alevlenmelerde bir gösterge olarak kullanılamaz.

Anahtar kelimeler: Bronşektazi, kistik fibroz dışı bronşektazi, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi.

Kılınc AA, Alishbaylı G, Koloğlu N, Çokuğraş H. Nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranlarının çocuklardaki kistik fibroz dışı bronşektazinin akut alevlenmesinde potansiyel biyolojik gösterge olarak değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:759-766.

Introduction

Bronchiectasis (BE) comprises abnormal dilation and distortion of the bronchial tree caused by numerous pathophysiological mechanisms, all of which result in the weakening and collapse of the bronchial walls and the establishment of chronic inflammation and obstructive lung disease. Cystic fibrosis (CF) is the main cause of BE in children in developed countries. Adult infection and other acquired causes are more prevalent in resource-limited countries. Regardless of the etiology, a complex interplay between the host, respiratory pathogens, and environmental factors seems to be the common pathway in the pathogenesis [1]. The course of the disease is characterized by chronic disease/stability phases interrupted by acute exacerbation episodes, with the acute exacerbations leading to further decline in lung function and health-related quality of life [2]. Therefore, early detection and proper treatment of acute exacerbations are important when managing BE. Several laboratory parameters, such as C-reactive protein (CRP), amyloid, interleukin (IL)-6, and expiratory CO levels have been studied as potential markers of acute exacerbation [3, 4].

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has been used to detect systemic inflammation in various clinical conditions ranging from different types of cancer to bacteremia and rheumatological diseases. Many studies have suggested using the NLR as an indicator of inflammation in various types of chronic inflammatory lung diseases [5-8]. Platelets play an important role as modulators of the inflammatory response. Mean platelet volume (MPV) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), as indirect indicators of the platelet activation, are other inflammatory biomarkers that have been studied [9].

Evidence concerning the utility of these parameters in the pediatric BE population is scant. This study aims to assess the value of the PLR, NLR, and MPV as markers of acute exacerbation in pediatric patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (non-CFBE).

Methods

Fifty-five patients with non-CFBE who were followed up in Istanbul University-Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Pediatric Pulmonology in Istanbul, Turkey between January 2018 and March 2020 were included in the study. Also, 79 healthy control subjects were included in this retrospective cross-sectional study. The study protocol was approved by the medical ethics committee of Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University. The methods were carried out in accordance with the principles stated in the Declaration of Helsinki, and informed consent was obtained from the families of all subjects.

A history of cough with chronic productive sputum that lasted at least 3 months from the diagnosis was the inclusion criterion. Patients diagnosed with CF were not included in the study group. Also, patients diagnosed with immune suppression, or the patients on immune-suppressive, anti-inflammatory or antimicrobial therapy were excluded, as this would interfere with their complete blood count (CBC) values. In addition to age, gender, age of onset of symptoms, age of diagnosis, coughing, wheezing, sputum, shortness of breath, and weakness, findings such as dyspnea, rales, and roncus were evaluated. CBC, immunoglobulin titers (IgA, IgM, IgG, and IgE), lymphocyte subgroups, chest X-ray, a chest computed tomography (CT) scan, sputum culture, and flexible bronchoscopy were performed for all patients for the diagnosis. Forced expiratory volume in one second (FEV1) and forced vital

capacity in children > 6 years of age were determined in those who were able to complete respiratory function testing. All of the subjects in the patient group were able to complete the spirometric test. Bronchoalveolar lavage analysis and culture, the skin prick test, the nitroblue tetrazolium test, an echocardiogram, and tuberculin test were performed, and the alpha-1 antitrypsin level and gastroesophageal reflux were also assessed. Pulmonary function tests were performed according to the American Thoracic Society standards.

BE was diagnosed based on a history compatible with the disease, supported by radiological findings from high-resolution CT. The results of the patient group were assessed in two subgroups: the acute exacerbation (Group 1) and stable state (Group 2) groups. An acute exacerbation was defined as a persistent (>24 h) increase in respiratory symptoms, new opacification in chest X-rays, or worsening in the chest physical examination findings [10]. Group 3 comprised healthy control subjects.

Demographic parameters and the CBC results of patients (during an acute exacerbation or in a stable state) and control subjects were accessed from the hospital database/patient files. CBC was performed via Beckman Coulter Hematology Analyzer, employing the principle of flow cytometry. NLR values were calculated by dividing the percentage of neutrophils by that of lymphocytes in the CBC. PLR values were calculated by dividing the platelet count by the absolute lymphocyte count. Additionally, CRP and the percentage of predicted FEV1% values in the patient group were obtained from patient records.

Statistical analyses

MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) was used to analyze the data. Descriptive statistics (mean, standard deviation, range, and median) were calculated for continuous variables. As our data were not

distributed normally, the Mann–Whitney *U*-test was used to compare two independent groups, whereas the Wilcoxon test was used to compare two dependent groups. Spearman's rho coefficient was used to evaluate the correlation between two continuous variables. A *p* value <0.05 was considered to denote significance.

Results

The mean age was 13.62±3.5 years in the patient group and 12.72±2.68 years in the control group. Approximately 64% of the patients and 54% of the control subjects were male. There was no statistically difference between the groups regarding to age and gender (*p*>0.05).

Selected CBC parameters (including the calculated NLR and PLR), CRP, and FEV1% values for groups are shown in Table 1. The white blood cell count (WBC), absolute neutrophil count (ANC), and NLR values were significantly higher in the exacerbation group than in the healthy control group (*p*=0.036, *p*=0.02, and *p*=0.012, respectively). Absolute lymphocyte and platelet counts in the non-CFBE group were significantly lower than in the control group during the stable state (*p*=0.021 and *p*=0.04, respectively). MPV and PLR values were not significantly different between the two groups. Only FEV1% and CRP levels were significantly different (*p*<0.001) between the acute exacerbation and stable state periods in the patient group (Table 1).

We analyzed the correlation between inflammatory markers (MPV, PLR, and NLR) and established markers, such as ANC and CRP, during the acute exacerbation and stable state periods (Table 2). The NLR was strongly correlated with the ANC in the exacerbation (Spearman's rho=0.791, *p*<0.001) and stable state (rho=0.894, *p*<0.001) groups. The PLR was moderately correlated with the ANC during the stable state period (Spearman's rho=0.556, *p*<0.001). None of the tested markers was significantly correlated with the CRP level in either group.

Table 1. Difference of laboratory parameters between groups

	Group 1 n=55	Group 2 n=55	Group 3 n=79	Gr 1-2	Gr 1-3	Gr 2-3
	Mean±SD Mdn (Min-Max)	Mean±SD Mdn (Min-Max)	Mean±SD Mdn (Min-Max)	p ¹	p ²	p ³
WBC (×10 ³ /μl)	8.5±2 8.4 (4.2-15.4)	8.4±2.5 7.8 (5-19)	7.8±1.6 7.5 (5-11.8)	0.740	0.036	0.349
ALC (×10 ³ /μl)	2.8±0.8 2.6 (0.9-5.2)	2.5±1.1 2.2 (0.6-5.5)	2.9±0.9 2.7 (1.5-5.1)	0.213	0.528	0.021
ANC (×10 ³ /μl)	4.8±1.8 4.7 (2.2-9.6)	4.9±2.7 3.8 (1.1-15.2)	4.1±1.3 3.7 (2.3-7.9)	0.799	0.020	0.217
Plt (×10 ³ /μl)	308±125 300 (33-640)	296±1000 273 (157-559)	313±68 302 (167-522)	0.394	0.558	0.040
MPV (fL)	8.15±0.85 8 (6.3-10.3)	8.2±1.01 8.1 (6.4-10.4)	8.41±1.02 8.3 (6.5-13.4)	0.954	0.167	0.272
NLR	1.95±1.08 1.75 (0.54-5.82)	2.78±3.22 1.75 (0.42-14.67)	1.53±0.68 1.37 (0.53-4.16)	0.431	0.012	0.085
PLR	114.08±38.39 113.87 (10.52-222.08)	147.13±112.08 118.5 (46.57-551.67)	114.95±34 107.89 (54-206.09)	0.123	0.944	0.347
FEV1%	86.8±65.44 77 (40-533)	85.71±25.18 87 (44-126)	-	<0.001	-	-
CRP (mg/L)	36.69±22.82 34 (8-121)	3.02±4.39 1.6 (0.03-21)	-	<0.001	-	-

p¹; Group 1 and 2 (Wilcoxon test), p²; Group 1 and 3 (Mann-Whitney U test), p³; Group 2 and 3 (Mann-Whitney U test)
 N: number, Gr: Group, SD: Standart Deviation, Mdn: Median, Min-Max: Minimum-Maximum, WBC: white blood cell count, ALC: Absolute lymphocyte count, ANC: Absolute neutrophil count, Plt: Platelet count, MPV: Mean platelet volume, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio, PLR: Platelet lymphocyte ratio, FEV1: Forced expiratory volume in one second, CRP: C-reactive protein

Table 2. Correlation analyses of inflammatory markers during the acute exacerbation and stable state periods

	Group 1 n=55	Group 2 n=55	Group 3 n=79	Gr 1-2	Gr 1-3	Gr 2-3
	Mean±SD Mdn (Min-Max)	Mean±SD Mdn (Min-Max)	Mean±SD Mdn (Min-Max)	p ¹	p ²	p ³
WBC (×10 ³ /μl)	8.5±2 8.4 (4.2-15.4)	8.4±2.5 7.8 (5-19)	7.8±1.6 7.5 (5-11.8)	0.740	0.036	0.349
ALC (×10 ³ /μl)	2.8±0.8 2.6 (0.9-5.2)	2.5±1.1 2.2 (0.6-5.5)	2.9±0.9 2.7 (1.5-5.1)	0.213	0.528	0.021
ANC (×10 ³ /μl)	4.8±1.8 4.7 (2.2-9.6)	4.9±2.7 3.8 (1.1-15.2)	4.1±1.3 3.7 (2.3-7.9)	0.799	0.020	0.217
Plt (×10 ³ /μl)	308±125 300 (33-640)	296±1000 273 (157-559)	313±68 302 (167-522)	0.394	0.558	0.040
MPV (fL)	8.15±0.85 8 (6.3-10.3)	8.2±1.01 8.1 (6.4-10.4)	8.41±1.02 8.3 (6.5-13.4)	0.954	0.167	0.272
NLR	1.95±1.08 1.75 (0.54-5.82)	2.78±3.22 1.75 (0.42-14.67)	1.53±0.68 1.37 (0.53-4.16)	0.431	0.012	0.085
PLR	114.08±38.39 113.87 (10.52-222.08)	147.13±112.08 118.5 (46.57-551.67)	114.95±34 107.89 (54-206.09)	0.123	0.944	0.347
FEV1%	86.8±65.44 77 (40-533)	85.71±25.18 87 (44-126)	-	<0.001	-	-
CRP (mg/L)	36.69±22.82 34 (8-121)	3.02±4.39 1.6 (0.03-21)	-	<0.001	-	-

*Spearman's rho correlation coefficient

WBC: white blood cell count, ALC: Absolute lymphocyte count, ANC: Absolute neutrophil count, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, NLR: Neutrophil lymphocyte ratio,
 PLR: Platelet lymphocyte ratio, FEV1: Forced expiratory volume in one second,
 CRP: C-reactive protein

Discussion

In the present study, several inflammatory markers were evaluated for their potential to differentiate between stable state and acute exacerbation periods in non-CFBE in children. The main outcomes of this study are: Leukocyte counts, ANCs, and NLRs were significantly higher in non-CFBE patients than in healthy control subjects during acute exacerbation; NLR, MPV, and PLR values in non-CFBE patients did not differ significantly between the stable state and acute exacerbation periods of the disease; FEV1% was significantly higher and CRP levels significantly lower during the stable state of the disease than during the acute exacerbation period; and none of the studied markers (i.e., MPV, NLR, and PLR) was correlated with serum CRP, a marker of systemic inflammation.

Acute stress activation of the sympathetic system results in a surge of adrenal hormones (e.g. epinephrine and cortisol), which increase the number of circulating neutrophils and decrease the number of circulating lymphocytes within the leukocyte pool. These bidirectional changes make the NLR an even better indicator of acute stress/inflammation than either ANC or acute lymphocyte count alone. The role of the NLR in prognosis/detection of a vast variety of clinical conditions has been studied, including bacterial infections/sepsis, cardiovascular diseases, different types of cancers, and rheumatological diseases [10-15].

Among chronic inflammatory lung diseases, the use of the NLR has been mostly studied in adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In a meta-analysis that enrolled 5140 COPD patients who participated in nine studies by Ye et al. [6], the NLR was an independent predictor for the incidence of exacerbation, and higher NLR values were associated with higher mortality. Coban and Gungen [16] studied the correlation between the NLR and BE scoring systems, namely BSI and FACED, in 117 stable adult BE patients. Their results showed that the WBC and NLR failed to capture systemic inflammation in patients with stable BE. Conversely, another Turkish study by In et al. [17] reported that the NLR values of patients with COPD (both acutely exacerbated and stable) were significantly higher than those of the control subjects. They also calculated an NLR cutoff value of

3.34, which had 78.7% sensitivity and 73.2% specificity for detecting a COPD exacerbation. Similar results were demonstrated by Gunay et al. [18], in that NLR values of stable COPD patients were significantly higher than those of the control subjects, and there was a further increase during acute exacerbation compared to the stable period.

NLR values were also positively correlated with serum CRP levels. However, we failed to show a correlation in either disease state in children with non-CFBE. A study by Nacaroglu et al. [19] with pediatric non-CFBE patients and healthy control subjects concluded that the NLR can be used to reveal chronic inflammation in non-CFBE, as well as detect acute exacerbations. We could not confirm this finding in the present study. Although the NLRs in the exacerbation group were different from those in the healthy control group, no significant difference was observed when the ratios were compared to those for patients at the stable state of the disease. Different inclusion and exclusion criteria for the study populations can be the cause of the conflicting findings. As numerous factors alter NLR value it might be challenging to control all of the confounders while designing a study. This once again may limit the use of NLR in clinical practice. Also it should be noted that there are very few studies in pediatric NCFBE population assessing NLR, so accumulating data will improve our understanding of the issue.

Beside from their role in primary hemostasis, platelets modulate the inflammatory response. Increased levels of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α and IL-6, in patients with inflammatory diseases, affect megakaryopoiesis and platelet volume [20]. On the other hand, hypoxemia and hypercapnia, which may accompany lung diseases, enhance platelet aggregation [20, 21].

MPV and the PLR are simple, inexpensive, and rapid markers that reflect inflammation and platelet activation [22]. Wang et al. [20] studied MPV in COPD patients and reported that participants with a COPD exacerbation had a lower MPV and higher CRP, WBC, and fibrinogen levels compared with patients at the stable phase of COPD and control subjects. The MPV was also lower in patients with stable-phase COPD compared with the control subjects. Uysal et al. [23] compared the MPV

values in 81 children with BE to those of healthy control subjects. The MPV values were similar for steady-state patients, whereas a significant difference was observed during exacerbation periods.

The prognostic value of the PLR has been studied in several health conditions, mainly cardiovascular diseases [24-26]. Karadeniz et al. [27] compared the PLR in steady-state and acute exacerbation groups of adults with COPD to that of healthy control subjects. They found that there was a higher platelet count, platelet distribution width, and PLR as well as lower MPV values in the exacerbation group. A negative correlation was detected between FEV1% and the PLR in COPD patients. By contrast, Nacaroglu et al. [19] concluded that neither MPV nor the PLR differentiates between exacerbation and steady-state periods in children with non-CFBE. Many other studies with equivocal results have indicated that MPV is an unreliable marker for routine use in the early detection of acute exacerbations in BE in children [19, 23, 28]. Differences in the laboratory methods used to detect MPV and the heterogeneity of the study populations may be confounding factors responsible for these findings. Relatively few studies have been conducted regarding PLR in this patient group, and the results are ambiguous. Our study adds to the growing body of evidence regarding the use of these three markers for diagnosing acute exacerbations in children with non-CFBE.

In the present study, only CRP and FEV1% values were significantly different between the acute exacerbation and stable state periods of the disease. CRP is a quick and easy marker of systemic inflammation that is already widely used in clinical practice. However, FEV1% values are determined using spirometric measurements, which require patient compliance, adequate equipment, and specialized professionals to interpret the test results, thus making it an impractical tool for routine use, particularly in the pediatric population.

The limitations of this study include the small sample size and the retrospective design. Also, confounding factors, such as corticosteroid use, were not considered in the patient group. Larger studies or meta-analyses are needed to determine the utility of and cut-off values for these parameters (i.e., NLR, PLR, and MPV).

In conclusion, despite the NLR being significantly higher in children with non-CFBE than in healthy control subjects, it could not differentiate between steady-state and acute exacerbations periods of the disease. PLR and MPV values also cannot be used as markers of acute exacerbation in children with non-CFBE.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Goyal V, Grimwood K, Marchant J, Masters IB, Chang AB. Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:450-469. <https://doi.org/10.1002/ppul.23380>
2. Bell SC, Elborn JS, Byrnes CA. Bronchiectasis: treatment decisions for pulmonary exacerbations and their prevention. *Respirology* 2018;23:1006-1022. <https://doi.org/10.1111/resp.13398>
3. Kapur N, Masters IB, Morris PS, Galligan J, Ware R, Chang AB. Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol* 2011;47:68-75. <https://doi.org/10.1002/ppul.21518>
4. Abd El Khalek KA, El Seify MY, Youssef OI, Badr MM. Diagnostic value of exhaled carbon monoxide as an early marker of exacerbation in children with chronic lung diseases. *ISRN Pediatr* 2012;2012:4. <https://doi.org/10.5402/2012/859873>
5. Lee SJ, Lee HR, Lee TW, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Korean J Intern Med* 2016;31:891-898. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.084>
6. Ye Z, Ai X, Liao Z, You C, Cheng Y. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine* 2019;98:e16371. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016371>
7. Dogru M, Yesiltepe Mutlu RG. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in children with asthma. *Allergol Immunopat* 2016;44:292-296. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.09.005>
8. O'Brien CE, Price ET. The blood neutrophil to lymphocyte ratio correlates with clinical status in children with cystic fibrosis: a retrospective study. *PLoS One* 2013;8:e77420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077420>
9. Şahin F, Koşar AF, Aslan AF, Yiğitbaş B, Uslu B. Serum biomarkers in patients with stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a comparative study. *J Med Biochem* 2019;38:503-511. <https://doi.org/10.2478/jomb-2018-0050>

10. Karadag B, Karakoc F, Ersu R, Kut A, Bakac S, Dagli E. Non-cystic-fibrosis bronchiectasis in children: a persisting problem in developing countries. *Respiration* 2005;72:233-238. <https://doi.org/10.1159/000085362>
11. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res* 2017;19:2. <https://doi.org/10.1186/s13058-016-0794-1>
12. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016;26:372-376. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1091136>
13. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med* 2017;35:234-239. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.055>
14. Dogru M, Evcimik MF, Cirik AA. Is neutrophil-lymphocyte ratio associated with the severity of allergic rhinitis in children? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:3175-3178. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3819-y>
15. Bhat T, Teli S, Rijal J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-59. <https://doi.org/10.1586/erc.12.159>
16. Coban H, Gungen AC. Is there a correlation between new scoring systems and systemic inflammation in stable bronchiectasis? *Can Respir J* 2017;2017:6. <https://doi.org/10.1155/2017/9874068>
17. In E, Kuluozturk M, Oner O, Devenci F. The importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Thorac J* 2016;17:41-46. <https://doi.org/10.5578/ttj.17.2.009>
18. Günay E, Sarınc Ulaşlı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation* 2014;37:374-380. <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9749-1>
19. Nacaroglu HT, Erdem SB, Karaman S, Yazıcı S, Can D. Can mean platelet volume and neutrophil-to-lymphocyte ratio be biomarkers of acute exacerbation of bronchiectasis in children? *Centr Eur J Immunol* 2017;42:358-362. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72808>
20. Wang R, Li JY, Cao Z, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013;18:1244-1248. <https://doi.org/10.1111/resp.12143>
21. Wedzicha JA, Syndercombe Court D, Tan KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax* 1991;46:504-507. <https://doi.org/10.1136/thx.46.7.504>
22. Ye G, Chen Q, Chen X, et al. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: a cohort study. *Sci Rep* 2019;9:10639. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47143-2>
23. Uysal P, Tuncel T, Erge DO, Hocaoglu AB, Karaman O, Uzuner N. Does mean platelet volume in children with bronchiectasis predict exacerbations? *UHOD* 2014;24:54-59. <https://doi.org/10.4999/uhod.12060>
24. Lee YSG, Bradi A, Peverelle M, et al. Usefulness of platelet-to-lymphocyte ratio to predict long-term all-cause mortality in patients at high risk of coronary artery disease who underwent coronary angiography. *Am J Cardiol* 2018;121:1021-1026. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.018>
25. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: a simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2014;26:680-681. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.979340>
26. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-334. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0718-6>
27. Karadeniz G, Aktoğu S, Erer OF, et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomark Med* 2016;10:701-710. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0046>
28. Uysal P, Tuncel T, Olmez D, Babayigit A, Karaman O, Uzuner N. The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children. *Ann Thorac Med* 2011;6:227-230. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.84778>

Ethical approval: Ethical protocol was approved by the medical ethics committee of Cerrahpasa Faculty of Medicine, Istanbul University-Cerrahpasa, Turkey (08.05.2020-60372).

Author contributions

AAK, GA, NK and HC contributed substantial contributions to the conception and design of the work; the acquisition, analysis, and interpretation of data for the work. AAK, GA and NK made drafting the work and revising it critically for important intellectual content. AAK and HC made final approval of the version to be published.

GA, NK and HC contributed to agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are

appropriately investigated and resolved. All co-authors take full responsibility for all aspects of the study and the final manuscript.

Düşük doğum ağırlıklı büyük arter transpozisyonu tanılı yenidoğanlarda arteriyel switch ameliyatı-vaka serisi

Arterial switch operation in low birth weight newborns with the diagnosis of transposition of the great arteries-case series

Mustafa Kemal Avşar

Gönderilme tarihi: 23.06.2020

Kabul tarihi: 05.08.2020

Özet

Amaç: Düşük doğum ağırlığı ve/veya prematürite birçok doğumsal kalp hastalığında tam düzeltici cerrahi için mortalite ve morbidite açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Biz bu çalışmada 2500 gramın altında arteriyel switch ameliyatı uyguladığımız büyük arter transpozisyonlu bebeklerin erken dönem sonuçlarını sunmak istedik. **Gereç ve yöntem:** Kliniğimizde son 4 yıl içinde 85 hastaya arteriyel switch prosedürü uygulanmıştır. Bunlardan 24 hasta 2500 gramın altında olup verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Opere edilen hastaların ortalama yaşı ve vücut ağırlığı sırasıyla 9,3±4 gün ve 2282±141 gram olarak kaydedildi. Yirmi olguda izole arteriyel switch prosedürü, 3 hastada ek olarak VSD kapatılması ve bir olguda da ek olarak arkus rekonstrüksiyonu uygulandı. İki olguda tek koroner ostium anomalisi mevcuttu.

Bulgular: Erken cerrahi mortalite gözlenmedi. Tüm olgularda sternum ameliyat çıkışında açık bırakılarak postoperatif ortalama 3. günde (1-14 gün) kapatıldı. Dokuz hastada (%37) ameliyat sonrası inotrop ihtiyacı oldu. Ortalama entübasyon süresi 12,9±21,9 gün olarak izlendi. Yoğun bakım izleminde iki olgu (%8,3) kaybedildi. Operasyondan sonra ortalama takip süresi 17±26,8 ay olarak gerçekleşti, geç mortalite gözlenmedi. Bütün olgular NYHA Class 1 olarak takip edilmektedir.

Sonuç: Yenidoğan döneminin en sık karşılaşılan siyanotik hastalığı olan büyük arter transpozisyonlu bebeklerde düşük doğum ağırlığı ameliyat riskini artırmaktadır. Biz de sınırlı sayıdaki vaka tecrübemizde 2000-2500 gram ağırlığındaki bu hastaların arteriyel switch ameliyatına güvenli alınabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Büyük arter transpozisyonu, arteriyel switch operasyonu, düşük doğum ağırlığı.

Avşar MK. Düşük doğum ağırlıklı büyük arter transpozisyonu tanılı yenidoğanlarda arteriyel switch ameliyatı-vaka serisi. Pam Tıp Derg 2020;13:767-773.

Abstract

Purpose: Low birth weight and/or prematurity are known risk factors for mortality and morbidity in babies undergoing corrective surgery with the diagnosis of congenital heart diseases. In this study, we wanted to present our early results of arterial switch operation in babies with the diagnosis of transposition of the great arteries.

Material and methods: In our clinic, 85 babies underwent arterial switch procedure during the last 4 years in center. Retrospective data of 24 patients out of 85 who had a body weight less than 2500 grams were evaluated. Mean age and body weight of the patients were 9.3±4 days and 2282±141 grams, respectively. Twenty patients underwent isolated arterial switch operation alone, whereas associated ventricular septal defects were closed in 3 patients and aortic arch reconstruction was performed in one. Single coronary ostium was encountered in two patients.

Results: Early operative mortality was not encountered. Sternum was left open in all cases which was closed after a mean period of 3 days (1-14 days). Postoperative inotropic support was deemed mandatory in nine patients (37%). Mean intubation time was 12.9±21.9 days. Two patients (8.3%) died at the intensive care unit follow up period. Late mortality was not encountered. Mean follow up was 17±26.8 months and all the patients are doing well with NYHA Class 1 status.

Conclusions: Low birth weight increases the operative risk in babies with transposition of the great arteries, which is the most common cyanotic heart disease in this population. In our limited experience, we believe that these patients with body weight of 2000 to 2500 grams may safely undergo arterial switch operation.

Key words: Transposition of great arteries, arterial switch operation, low birth weight.

Avşar MK. Arterial switch operation in low birth weight newborns with the diagnosis of transposition of the great arteries-case series. Pam Med J 2020;13:767-773.

Giriş

Büyük arterlerin transpozisyonunda (BAT) kalp cerrahisinin erken dönemlerinde palyatif atriyal switch ameliyatları popülerlik kazansa da ilk kez 1975 yılında Dr. Jatene bu hastalarda anatomik tamiri tanımlamış olup bu prosedür günümüzde birçok merkezde başarılı sonuçlar ile uygulanmaktadır [1]. Konjenital kalp cerrahisi uygulanan çoğu hasta gibi arteriyel switch operasyonu (ASO) için de literatürde tanımlanan ve morbidite ile mortaliteyi arttıran bazı risk faktörleri söz konusudur [2]. Bu risk faktörleri, operasyon zamanındaki düşük vücut ağırlığı, ek kardiyak malformasyonların eşlik etmesi, koroner arter anatomisindeki çıkış ve/veya seyir ile ilgili anormallikler, sağ ventriküler hipoplazi, uzamış kardiyopulmoner bypass ve kross klemp zamanı olarak özetlenebilir [2-5].

Canlı doğan konjenital kalp hastalıklı (KKH) infantların %8-23'ü düşük doğum ağırlığına (DDA) sahiptir [6]. Düşük doğum ağırlığına sahip KKH'lı infantlar kritik olarak hastadırlar. Bu hastaların kardiyovasküler sistem haricindeki organ sistemlerinde de fonksiyon bozuklukları görülebilir. Bununla birlikte bu hastalarda KKH ve/veya diğer sebeplerden erken cerrahi girişime ihtiyaç duyabilir [7, 8]. Acil girişimler hariç, bu bebeklerde kardiyak cerrahinin daha güvenli olarak uygulanabilmesi için somatik büyümenin beklenmesini destekleyen bir görüş varken bunun karşıtı yayınlar ise açık PDA başta olmak üzere bu bekleme süresinin morbidite ve mortalite açısından olumsuz olabileceğini savunur [9-11]. Nitekim konjenital kalp cerrahisi ve çocuk kardiyoloji alanlarında DDA ve prematürite birçok kardiyak cerrahi girişim açısından mortalite ve morbiditeyi arttıran etkenler olarak kabul edilmeye devam edilmektedir [11]. Düşük doğum ağırlıklı BAT hastalarında erken dönemde yapılan ASO için literatürde geniş seriler bulunmamakla birlikte, hastalığın ameliyatsız doğal seyri de göz önüne alındığında erken cerrahinin sonuçları kabul edilebilir düzeydedir [9, 12]. Biz de bu çalışmamızda BAT tanısı ile ameliyata alarak ASO uyguladığımız 2500 gram altındaki vücut ağırlığına sahip olguların sonuçlarını ve karşılaştığımız zorlukları sunmak istedik.

Gereç ve yöntem

Kliniğimizde 2016-2020 yılları arasında BAT nedeniyle 85 olguya ASO yapılmıştır. Bunlardan 24 olgunun ameliyat sırasındaki vücut ağırlığı 2500 gramın altında olup bu vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ailelerinden ve yerel etik kuruldan onam alınmasını takiben hastane kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların ameliyat günü ortalama yaşı $9,3 \pm 4$ gün (5-24) ve ortalama vücut ağırlığı 2282 ± 141 gram (2050-2485) idi. Yirmi hasta ek kardiyak malformasyonun eşlik etmediği basit tip BAT iken 4 hasta kompleks tip olup bunlardan üçünde eş zamanlı ventriküler septal defekt (VSD) kapatılması, bir tanesinde de hipoplastik arkus aorta onarımı uygulandı. Vakaların 22'sinde Leiden sınıflamasına göre (usual) 1LCx, 2R paterni saptanırken iki olguda tek kök koroner arter çıkışı mevcuttu.

Hastaların demografik ve operatif özellikleri Tablo 1'de ameliyat öncesi eşlik eden morbidite sebepleri ve diğer klinik özellikler ise Tablo 2'de gösterilmektedir.

Hastalarda KPB prime solüsyonları, human albümin (%20 Behring, CSL, GmbH, Marburg, Almanya) ve hematokrit değerlerine göre eritrosit süspansiyonu eklenerek 50 mL olacak şekilde hazırlandı. Vakalarda oksijenatör olarak Kids D100 Sorin (Sorin Group, Vercelli, İtalya) kullanıldı. Tüm vakalar median sternotomi ile standart kanülasyon ve KPB teknikleri ile yapıldı. Aorta, superior ve inferior kava kanülasyonunu takiben KPB başlatıldı. Tam debi (150 cc/kg/dk) sağlanarak hastalar 24-26 dereceye soğutuldu. Tüm olgularda koronerler buton şeklinde hazırlandı ve Le-Compte manevrası uygulandı. Yama olarak %25'lik gluteraldehit çözültisi ile hazırlanan otolog perikard dokusu kullanıldı. Tüm hastalarda sternum yama ile kapatıldı, primer kapatılan hasta olmadı. Hastalar standart olarak 0,5 mcg/kg/dk milrinon ve 0,05 mcg/kg/dk adrenalin desteği ile yoğun bakıma alındı, ihtiyaç olması durumunda ek inotrop ajanlar kullanıldı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve operatif özellikleri

Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
- Erkek	10	41
- Kız	14	59
Basit BAT	20	83
Kompleks BAT (ilave kardiyak anomali)	4	16
- VSD	3	12
- Arkus hipoplazisi	1	4
Prematürite	16	66
Sternum açık şekilde ameliyatın sonlandırılması	24	100
Uzamış inotrop ihtiyacı*	16	66
ECMO gereksinimi	2	8
Erken (ilk 30 gün) reoperasyon	1	4
Erken (ilk 30 gün) mortalite	2	8

*7 günün üzerinde gerçekleşen inotrop ihtiyacı

BAT: büyük arterlerin transpozisyonu, VSD: ventriküler septal defekt, ECMO: ekstrakorporeal membran oksijenasyonu

Tablo 2. Hastaların preoperatif morbidite ve diğer klinik özellikleri

Preoperatif Morbidite/Klinik Özellik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Intrakraniyal kanama	1	4
Prostaglandin infüzyonu	24	100
Uzamış mekanik ventilatör desteği	11	45
Balon atriyal septostomi	3	12
Nekrotizan enterokolit	1	4
Akut böbrek yetmezliği	6	25

Bulgular

Hastalarda ortalama kardiyopulmoner bypass (KPB) ve aortik kross klemp (AKK) süreleri sırasıyla 179 ± 23 (140-217) ve 114 ± 18 (70-142) dakika olarak saptandı. Ventriküler septal defekt 3 vakada mevcuttu, otolog perikard ile tek tek ve sürekli dikişler alınarak kapatıldı. Arkus rekonstrüksiyonu yapılan bir vakada 21 dakika süren total sirkulatuvar arrest tekniği 18°C 'de uygulandı.

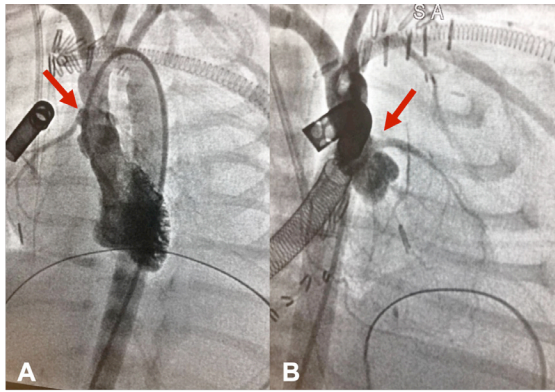
Erken dönem morbidite, mortalite ve reoperasyon için postoperatif ilk 30 gün kriter olarak alındı. Bu süreden sonrakiler geç dönem olarak değerlendirildi.

Hastaların hepsi gram (+) ve gram (-) mikroorganizmaları içerecek şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ile takip edildi. Steril şartlarda günlük sternum pansumanları yapıldı. Hastaların sternumları hemodinamik

olarak stabil seyreden 24-48 saat sonunda yoğun bakımda cerrahi sterilizasyon şartları altında primer olarak kapatıldı. Erken dönemde perikard tamponadı ve revizyon gerektirecek kanama gerçekleşmedi. Hastaların bir tanesi (%4) hariç sepsis gelişmedi. İki hastada (%8) ECMO desteği gerekli oldu. Hastalarda ortalama ekstübasyon süreleri 13 ± 9 (4-42) gün olarak gerçekleşti. Yoğun bakım kalış süreleri 16 ± 9 (7-51) gün olarak kaydedildi.

Erken mortalite 2 olguda gerçekleşti (%8,3). Bu olguların birisinde operasyon öncesi akut böbrek yetmezliği, konjenital ekstremite anomalisi ve tek böbrek mevcuttu. Preoperatif izleminde hemodinamisi ve sistemik satürasyon değerleri bozulan hasta 9 günlük ve 2180 gram olarak acil şartlarda ASO yapılmak üzere alındı. Postoperatif ECMO desteği ile yoğun bakımda izlenen olguda operasyonun 7. gününde multiorgan disfonksiyonu gerçekleşerek hasta

kaybedildi. Mortalitenin gerçekleştiği diğer olgu ise 10. günde 2150 gram olarak ASO uygulanan bir hastamız olup postoperatif 20. saatte ciddi ventriküler aritmeye sekonder kardiyak arrest gerçekleşti. Hasta acil şartlarda ECMO desteğine alındı, altta yatan koroner malperfüzyonu ekarte etmek amacıyla ECMO desteğinde anjiyografi yapıldı. Yapılan aort kök enjeksiyonlarında sağ ve sol koroner arterlerde perfüzyon sorunu saptanmayan hasta 14 gün süren ECMO desteği altında kaybedildi (Resim 1).



Resim 1. Koroner anjiyografide sağ (A) ve sol (B) koroner arter enjeksiyonlarında normal dolum gösteren koroner arterler

Erken reoperasyona 2350 gram ve 7 günlükken ASO uygulanan 1 olgumuzda ihtiyaç duyuldu. Postoperatif 18. günde mekanik ventilasyon desteğinden ayrılamayan olguda yapılan ekokardiyografi ve anjiyografide rezidüel pulmoner darlık tespit edildi. Tekrar operasyona alınan olguda sağ pulmoner arter çıkışında neredeyse çıkışı kapatacak kadar darlığa yol açan trombüs tespit edildi. Sağ pulmoner arter rekonstrüksiyonu ve trombektomi yapılan olgu sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

Geç mortalite izlenmedi. Yaşayan tüm olgular, ortalama 17 ± 9 (5-38) aylık takip süresinde sağlıklı ve fonksiyonel kapasiteleri New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıf 1 olarak sinüs ritminde izlenmektedir. Operasyon öncesi serebral kanama hikayesi olan bir vakamız haricinde mental ve motor gelişim geriliği izlenmedi. Geç reoperasyon iki olguda (%8) pulmoner stenoz nedeniyle ameliyattan sonra sırasıyla 9. ve 14. aylarda gerçekleştirildi.

Tartışma

Konjenital kalp hastalığı ile birlikte düşük doğum ağırlığı olan bebekler özellikle organ sistemlerinin olgunlaşmasındaki yetersizlik nedeniyle metabolik bozukluklar (elektrolit dengesizlikleri, hipotermi, hipoglisemi), enfeksiyon, intraserebral kanama, nekrotizan enterokolit, pulmoner hastalık (apne, hyalin membran hastalığı, pulmoner kanama vb.), renal yetmezlik başta olmak üzere birçok ek probleme sahip olabilir [13, 14].

Geçmişte 2500 gram altında doğum ağırlığına sahip KKH'lı bebeklerde palyatif cerrahi girişimler ve medikal tedavi ön planda iken konjenital kalp cerrahisi tekniklerinin, yoğun bakım süreçlerinin ve KPB'deki gelişmelerin ışığında günümüzde tam düzeltme ameliyatları da başarı ile uygulanabilmektedir [11, 12, 15]. Literatürde yer alan geçmiş yıllara ait çalışmalar ameliyat sırasındaki yaş ve vücut ağırlığının birçok KKH'nın cerrahisinde önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir [11, 15]. Curzon ve arkadaşları, 3000'in üzerinde 1-4,5 kg vücut ağırlığına sahip bebeklerde yaptığı çalışmada, DDA'lı hastalarda uygulanan kalp cerrahisi girişimlerinin daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada 1-2,5 kg arası bebeklerde ASO mortalitesi %11,8 iken bu oran 2,5-4 kg arasında bebeklerde ASO %2,6 olarak belirtilmiştir [11]. Bizim serimizde %8,3 olarak gerçekleşen mortalite oranımız literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Bununla birlikte literatürde düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kompleks kardiyak cerrahinin kabul edilebilir risk ile yapılacağını destekleyen çok sayıda çalışma vardır [10, 13, 16]. Ancak yenidoğanlarda en sık karşılaşılan siyanotik kalp hastalığı olan BAT'da düşük doğum ağırlıklı bebeklerin ASO sonrası sonuçlarını inceleyen çalışma sayısı çok daha düşüktür. Rousin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ASO yapılan DDA'lı (2000 gramın altında) bebeklerde mortalite %16 olarak saptanmış ve bu değer tüm ASO yapılan hasta grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır [9]. Bu çalışmada sonuç olarak 2 kg altındaki vücut ağırlığına sahip bebeklerde KPB için kontraendikasyon teşkil eden durum (özellikle intrakraniyal kanama) yoksa erken ASO'nun tercih edilmesinin uygun olacağı bildirilmektedir. Bu hasta grubunda önce palyatif ardından tam düzeltmeyi içeren aşamalı cerrahi tedavi

yaklaşımının birleşik morbidite ve mortaliteyi arttıracığı belirtilmektedir [9].

Bu konudaki bir diğer çalışmada Fricke ve arkadaşlarının BAT nedeniyle ASO uyguladıkları 870 bebeğin 31'inde vücut ağırlığı 2,5 kg'ın altında olarak bildirilmiş olup genel ASO mortalitesi %1,9 iken ve 2,5 kg altı grupta mortalite oranını %19 olarak bulunmuştur [12]. Aynı seride 2 kg'ın altındaki bebeklerde mortalite oranları %50 ve 2-2,5 kg arası bebeklerde ise %2,8 olup yazarlar kendi sonuçlarına göre özellikle vücut ağırlığı 2 kg ve altındaki BAT'lı bebeklerde ASO'nun yüksek mortalite ile seyredebileceğini bildirmişlerdir. Bu grupta en sık erken mortalite nedeni sepsis, en sık erken reoperasyon nedeni ise süperior vena cava stenozu iken geç reoperasyonların önemli bölümünü pulmoner darlıklar oluşturmaktadır. Hem Rousin [9] ve hem de Frichce [12], 2,5 kg altı DDA'lı bebeklerde gerçekleştirilen ASO'nun geç mortalite ve reoperasyon oranlarının normal doğum ağırlıklı ASO uygulanan bebeklerden bir farkı olmadığını ve hastaların uzun dönem takiplerinde fonksiyonel kapasitelerinin iyi olduklarını belirtmişlerdir.

Bizim kliniğimizde son 4 yılda 85 bebeğe BAT tanısı ile ASO yapılmış olup toplamda erken cerrahi mortalitemiz %3,5 iken vücut ağırlığı 2000-2500 gram arası olan bebeklerde bu oran %8,3 olarak gerçekleşmiştir. Düşük doğum ağırlıklı ASO hastalarımızdan birinci kaybedilen olgunun vücut ağırlığı 2180 gram olup ekstremite anomalileri, tek böbreği, yarık dudağı, akut böbrek yetmezliği ve ciddi genel vücut ödemi mevcuttu. Cerrahi sonrası ECMO desteği altında takip edilen hasta multiorgan disfonksiyonu nedeniyle kaybedildi. İkinci kaybedilen hastamız ise 2050 gram olup ve ASO sonrası yoğun bakımda düşük doz inotrop destek tedavisi almaktaydı ancak sebebi bilinmeyen ciddi ventriküler aritmi nedeniyle kardiyak arrest gelişen hasta ECMO desteğine alındı. Yapılan anjiyografisinde koroner arterde problem tespit edilmedi. ECMO desteğinden ayırmayı başaramadığımız hasta yaygın kanama nedeniyle kaybedildi. Diğer iki çalışmadan daha düşük mortalite oranımızın olması, olgularımızın vücut ağırlıklarının 2000-2500 gram arasında olması ve 2 kg altında vakamızın olmaması sebebiyle olabilir. Bunların dışında 2280 gram iken ASO yapılan bir olgumuzda ameliyattan 15 gün sonra sağ pulmoner arter başında stenoz

tespit edilmesi üzerine operasyon uygulanarak sağ pulmoner arterden trombus çıkarılması ve sağ pulmoner arterin otojen perikardiyal yama ile rekonstrüksiyonu işlemi yapıldı. Bu olgu 2. ameliyattan beş gün sonra ekstübe edilip sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

Tüm olgularda karşılaşılan bir durum da yaygın vücut ödemi idi. Bu durumun olguların yaş ve vücut ağırlığı olarak düşük olmasından kaynaklanan kapiller geçirgenlik artışından olduğunu düşünmekteyiz. Ekstrakorporeal dolaşıma karşı olan enflamatuvar cevap da bu ödemin artmasına katkıda bulunmaktadır. Her ne kadar sıvı kısıtlaması peroperatif dönemde yapılmış olsa ve minimal prime volüm ile KPB'ye girilmiş olsa da hastalarımızda postoperatif 3-4. güne kadar süren yoğun diüretik (1-2 mg/kg iv furasemide) ve renal replasman tedavisi gerektiren ödem ile mücadele etmek zorunda kaldık. Vakalarımızın hepsinin hem genel vücut ödemi hem de miyokardiyal ödemden dolayı sternum basısını engellemek için sternumlarını açık bıraktık. Wernoski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ASO sonrası yenidoğanlarda %30'a varan kilo artışı ve ödem tespit edilmiş olup 179 hastalık bu seride 20 olgunun sternumları açık bırakılmıştır [17]. Yine aynı çalışmada ASO sonrası gelişen ödemin ekstübasyon süresini uzattığı ve morbidite sebebi olduğunu belirtmişler. Inuoe ve arkadaşları neonatal ve erken infant dönemindeki kompleks kardiyak cerrahi sonrası sternum kapatılmasının geciktirilmesini etkin bir yöntem olduğunu söylemektedirler [18].

Literatürde vaka olarak bildirilen 1500 gram altı primer ASO vakaları olmakla birlikte 2 kg altı nadiren seriler bulunmaktadır. Genel anlamda ortak görüş bu hastalarda aşamalı tedavinin ek morbidite ve mortaliteye yol açtığı ve uygun şartlarda primer tek aşamalı ASO'nun daha iyi bir tercih olacağı yönündedir. Ülkemizde de bu konuda önemli bilgi ve tecrübe birikimi mevcut olup yıllar içerisinde literatürle uyumlu şekilde sonuçlar bildirilmiştir [19-24].

Hastalarımızda geç reoperasyon pulmoner stenoz nedeni ile iki olguda uygulanmış olup pulmoner arter rekonstrüksiyonu ASO'dan sonra sırasıyla 9. ve 14. aylarda yapıldı. Bu hastalar da sorunsuz olarak izlenmektedir. Genel olarak tüm hastalarımız erken dönemde aylık ve 3 aylık, ardından 6 aylık ve yıllık aralıklarla takip edilmekte ve NYHA sınıf 1

kapasite ile izlenmektedir. Takip sürecimizdeki bu hastalarda ventrikül ve kapak fonksiyonları normal sınırlarda olup tüm hastalar sinüs ritminde dir.

Sonuç olarak, yenidoğanlarda siyanotik konjenital kalp hastalıklarının en sık sebebi BAT olup ASO 2000-2500 gram arası hasta grubunda da tatmin edici sonuçlar ile yapılabilmektedir. Hastalığın doğal seyirindeki morbidite ve mortalite de göz önüne alınırsa bu olgularda uzun dönem takip sonuçları oldukça yüz güldürücüdür. Yine de düşük doğum ağırlıklı olarak ASO yapılan bu bebeklerde morbiditenin ve mortalitenin daha fazla olabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu konuda eldeki çalışmaların çok fazla olmamasından dolayı daha net ifadeler kullanmak için geniş çalışma serilerine ve daha fazla deneyim sunan makalelere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkarılışkisi: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Jatene AD, Fontes VF, Paulista PP, et al. Successful anatomic correction of transposition of the great vessels. A preliminary report. *Arq Bras Cardiol* 1975;28:461-464.
- Blume ED, Altmann K, Mayer JE, Colan SD, Gauvreau K, Geva T. Evolution of risk factors influencing early mortality of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1702-1709. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00071-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00071-6)
- Dibardino DJ, Allison AE, Vaughn WK, McKenzie ED, Fraser CD. Current expectations for newborns undergoing the arterial switch operation. *Ann Surg* 2004;239:588-598. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000124293.52814.a7>
- Yamaguchi M, Hosokawa Y, Imai Y, et al. Early and midterm results of the arterial switch operation for transposition of the great arteries in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:261-269.
- Pasquali SK, Hasselblad V, Li JS, Kong DF, Sanders SP. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: a meta-analysis. *Circulation* 2002;106:2575-2580. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000036745.19310.bb>
- Mehmood A, Ismail SR, Kabbani MS, Abu Sulaiman RM, Najm HK. Outcome of low body weight (<2.2 kg) infants undergoing cardiac surgery. *J Saudi Heart Assoc* 2014;26:132-137. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2014.03.002>
- Hickey EJ, Nosikova Y, Zhang H, et al. Very low-birth-weight infants with congenital cardiac lesions: is there merit in delaying intervention to permit growth and maturation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:126-136. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.09.008>
- Chang AC, Hanley FL, Lock JE, Castaneda AR, Wessel DL. Management and outcome of low birth weight neonates with congenital heart disease. *J Pediatr* 1994;124:461-466. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70376-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70376-0)
- Roussin R, Belli E, Bruniaux J, et al. Surgery for transposition of the great arteries in neonates weighing less than 2,000 grams: a consecutive series of 25 patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83:173-178. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.042>
- Bove T, Francois K, De Groote K, et al. Outcome analysis of major cardiac operations in low weight neonates. *Ann Thorac Surg* 2004;78:181-187. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2003.12.066>
- Curzon CL, Milford Beland S, Li JS, et al. Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:546-551. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.09.068>
- Fricke T, Bulstra AE, Loyer RB, et al. Outcomes of the arterial switch operation in children less than 2.5 kilograms. *Ann Thorac Surg* 2017;103:840-844. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.079>
- Kramer HH, Trampisch HJ, Rammos S, Giese A. Birth weight of children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1990;149:752-757.
- Ades A, Johnson BA, Berger S. Management of low birth weight infants with congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2005;32:999-1015. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2005.09.001>
- Pawade A, Waterson K, Laussen P, Karl TR, Mee RB. Cardiopulmonary bypass in neonates weighing less than 2.5 kg: analysis of the risk factors for early and late mortality. *J Card Surg* 1993;8:1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.1993.tb00570.x>
- Beyens T, Biarent D, Bouton JM, et al. Cardiac surgery with extracorporeal circulation in 23 infants weighing 2500 g or less: short and intermediate term outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:165-172. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00158-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00158-4)
- Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995;92:2226-2235. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2226>
- Inoue M, Sano S, Kino K, et al. Delayed sternal closure after open heart surgery in neonates and early infants. *Kyobu Geka* 2000;53:729-733.

19. Yamamoto Y, Kobayashi J, Yashşro K, et al. Primary arterial switch operation for complete transposition of the great arteries (type I) of a neonate weighing 1,378 g. *Kyobu Geka* 2008;61:69-72.
20. Roussin R, Belli E, Bruniaux J, Demontoux S, Touchot A, Planché C, Serraf A. Surgery for transposition of the great arteries in neonates weighing less than 2,000 grams: a consecutive series of 25 patients. *Ann Thorac Surg* 2007;83:173-177. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.07.042>
21. Huebler M, Redlin M, Boettcher W, et al. Transfusion-free arterial switch operation in a 1.7-kg premature neonate using a new miniature cardiopulmonary bypass System. *J Card Surg* 2008;23:358-360.
22. Polat B, Yalçın Y, Korkut K, et al. Büyük Arter Transpozisyonunda Arteryel Switch Operasyonu (Jatene Prosedürü). *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:549-556.
23. Kalko Y, Hökenek F, Sever K, et al. Büyük arterlerin transpozisyonunda arteryel switch ameliyatlarının erken dönem sonuçları. *J Turkish Thorac Cardiovasc Surg* 2001;9:35-38.
24. Bilal MS, Yıldırım O, Ozyuksel A, Yerebakan C. Reverse anastomosis technique for the treatment of a rare coronary artery anomaly in D-transposition of the great arteries. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:224-225.

Çalışma, retrospektif bir çalışma olup 2016 yılı Nisan ayından başlayıp 2019 yılı Aralık ayında tamamlandığı için etik kurulu onayı alınmamıştır.

Klip-kompresyon ve ağırlık düşürme modelleriyle oluşturulmuş deneysel omurilik yaralanması modellerinde oksidan-antioksidan parametrelerin analizi

Analysis of oxidant-antioxidant parameters in experimental spinal cord injury models created with clip-compression and weight-drop models

Ercan Bal, Şahin Hanalioğlu, Aydın Sinan Apaydın, Ceylan Bal, Almıla Şenat, Berrak Gümüşkaya Öcal, Burak Bahadır, Ömer Faruk Türkoğlu

Gönderilme tarihi: 02.06.2020

Kabul tarihi: 24.08.2020

Özet

Amaç: Deneysel omurilik yaralanmalarında hasarın takibi ve hücrelerin hasara yanıtını değerlendirmek ana unsurlardan biridir. Bu çalışmada iki farklı deneysel omurilik travma modelinde serum ve dokuda oksidan-antioksidan maddelerin değişimi incelenerek, bu modellerin spinal travma için kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 3 grupta 6'şar adet Wistar rat kullanıldı. Kontrol grubuna (A grubu) sadece laminektomi yapıldı. Ağırlık grubuna (B grubu) laminektomi ve ağırlık düşürme modeli ile, klip-kompresyon grubuna (C grubu) laminektomi ve klip kompresyon tekniği ile spinal kord hasarı oluşturuldu. Fonksiyonel olarak 12. saat, 1., 3., 5. ve 7. gün Basso-Beattie and Bresnahan (BBB) skorları ile değerlendirildi. Biokimyasal olarak 12. saatte, 1., 5. ve 7. gün alınan kuyruk kanlarında oksidan-antioksidan maddeler incelendi. 7. gün sakrifiye edilen deneklerin omurilik dokularında Total antioksidan kapasite (TAS), Total oksidan kapasite (TOS) ve OSI (oksidatif stres indeksi) bakıldı.

Bulgular: A grubuna göre B ve C grubunda Disülfid (SS)/Total tiol (TT), SS/Native tiol (NT) ve NT/TT oranları 7. günde anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0,018$). Katalaz değerleri arasında 7. günde C grubunda A ve B grubuna göre anlamlı farklılık saptanmış ve C grubunda en belirgin katalaz düşüşü kaydedilmiştir ($p=0,012$). İMA (iskemi modifiye albümin) erken evrede artsa da hasarın 3. gününden itibaren tekrar azalıp 7. gün normale yakın değerlere gelmiştir. C ile B grubu kıyaslandığında parametrelerin C grubunda daha anlamlı değişiklik gösterdiği görülmüştür.

Sonuç: Travma modellerinde oksidatif-antioksidatif markerlar hasarın şiddetini göstermede ve takibinde kullanılabilir. Klip kompresyon yöntemi, serumda oksidatif stres parametrelerini ölçmek ve omurilik travmasını değerlendirmek için daha başarılı bir deneysel omurilik yaralanması yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, spinal kord yaralanması, TAS, TOS.

Bal E, Hanalioğlu Ş, Apaydın AS, Bal C, Şenat A, Gümüşkaya Öcal B, Bahadır B, Türkoğlu ÖF. Klip-kompresyon ve ağırlık düşürme modelleriyle oluşturulmuş deneysel omurilik yaralanması modellerinde oksidan-antioksidan parametrelerin analizi. Pam Tıp Derg 2020;13:775-783.

Abstract

Purpose: The follow-up of damage and evaluation of the cell's response to damage in experimental spinal cord injuries are among the main factors. In this study, the changes of serum and tissue oxidant-antioxidant substances in two different experimental spinal cord trauma models were investigated and usability of these spinal cord trauma models were examined.

Ercan Bal, Dr. Öğr. Üye. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: drercanbal@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0138-2090) (Sorumlu Yazar)

Şahin Hanalioğlu, Op. Dr. Ankara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: sahinhanalioglu@gmail.com (orcid.org/0000-0003-4988-4938)

Aydın Sinan Apaydın, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: dr.sinanapaydin@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-2916-9550)

Ceylan Bal, Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: ceylandemirbal@gmail.com (orcid.org/0000-0002-1678-1281)

Almıla Şenat, Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: almilasenat@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5806-562X)

Berrak Gümüşkaya Öcal, Doç. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, e-posta: drberrakgumuskaya@gmail.com (orcid.org/0000-0003-0599-8968)

Burak Bahadır, Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: bubahadir@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2456-8170)

Ömer Faruk Türkoğlu, Doç. Dr. Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye, e-posta: ofturkoglu@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-9375-1169)

Material and methods: In this study, 6 Wistar rats were used in each 3 groups. Laminectomy was performed in the group A. Spinal cord injury was created with laminectomy and weight drop model in group B, and laminectomy and clip compression technique in the group C. The animals were examined functionally at the 12th hour and on the 1st day, 3rd day, 5th day and 7th day. Biochemically, oxidant-antioxidant substances were examined in the tail blood taken at the 12th hour, on the 1st, 5th and 7th days. Total antioxidant capacity (TAS), Total oxidant capacity (TOS) and OSI (oxidative stress index) were examined in the spinal tissues of the rats sacrificed on the 7th day.

Results: Disulphide (SS) / Total thiol (TT), SS / Native thiol (NT) and NT / TT ratios were significantly different in group B and C compared to group A on 7th day ($p=0.018$). On the 7th day, a significant difference was found between the catalase values in group C compared to groups A and B, and the most significant catalase decrease was noted in group C ($p=0.012$). Although IMA (ischemia-modified albumin) increased at an early stage, it decreased again from the 3rd day of the injury and reached nearly normal values on the 7th day. When the C and B groups were compared, it was seen that the parameters showed more significant changes in the C group.

Conclusion: In trauma models, oxidative-antioxidative markers can be used to demonstrate the severity of the damage and to follow-up the progression of the damage. Clip compression method is a more successful method for measuring oxidative-antioxidative parameters in serum and evaluating spinal cord trauma.

Key words: Oxidative stress, spinal cord injury, TAS, TOS.

Bal E, Hanalioglu S, Apaydin AS, Bal C, Senat A, Gumuskaya Ocal B, Bahadir B, Turkoglu OF. Analysis of oxidant-antioxidant parameters in experimental spinal cord injury models created with clip-compression and weight-drop models. Pam Med J 2020;13:775-783.

Giriş

Günümüzde halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan ve insidansı 10,5/100000 kişi olarak tahmin edilen spinal kord yaralanmasında uygun bir deneysel omurilik yaralanması modeli oluşturma çabaları 20. yy'ın başına kadar uzanmaktadır [1]. İlk olarak Allen 1911'de ağırlık düşürme modeli ile deneysel spinal kord yaralanma modelini tariflemiş, ve sonrasında birçok omurilik yaralanma modeli geliştirilmiştir [2]. Bu modellerle, insan omurilik yaralanmasının mümkün olduğunca yeniden oluşturulması hedeflenmiştir [3]. En çok kullanılan modeller ağırlık düşürme ve klip kompresyon teknikleri olmuştur [2-5]. Deneysel omurilik yaralanması modellerinde histopatolojik değişiklikler kadar, biokimyasal değişiklikler de tedavi yaklaşımları için önemlidir [4, 6-9]. Oksidan-antioksidan dengesizliğinin spinal kord iyileşmesindeki rolü anlaşıldıktan sonra, antioksidan kapasite terapötik yanıtın etkinliğini de gösterir olmuştur [8, 10-13]. Oksidan-antioksidan kapasite oluşumu ve zamana göre değişimini bilmek, terapötik çalışmalar açısından anahtar noktalardan biridir.

Bu çalışmada deneysel omurilik yaralanma modellerinde en sık kullanılan iki yöntem olan ağırlık düşürme ve klip-kompresyon metodları arasında biokimyasal olarak oksidatif ve antioksidatif yanıtlar değerlendirilmiş ve

sonuçlar fonksiyonel olarak karşılaştırılarak bu iki modelden hangisinin biokimyasal olarak daha uygun bir deneysel modelleme olduğu araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmanın deney protokolü Kobay A.Ş. Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Yetişkin dişi Wistar-Hannover albino ratlar (her biri 250 g ile 300 g arasında olan; $n=18$) 3 eşit gruba ayrıldı. Deney sırasında tüm gruplar, 12 saatlik aydınlık ve karanlık döngüleri ile, standart bir postoperatif bakım odasında (20°C ila 25°C 'de %50-60 nemde polikarbonat kafeslerde) ve standart beslenme koşulları ile tutuldu. Deney sürecinde deneklerde kayıp ve enfeksiyon izlenmedi.

Dokuda total antioksidan statüsü (TAS) ve total oksidatif status ölçümü için ticari kit kullanıldı [14, 15]. Doku protein miktarı Lowry metodu ile belirlendi [16]. Oksidatif stres indeksi (OSİ), TOS değerlerinin TAS değerlerine bölünmesiyle elde edildi ($\text{OSI (Arbitrary Unit)} = (\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eq/L}) / (\text{TAS, } \mu\text{mol Trolox eq/L})$).

Serum tiyol disülfid ölçümü Erel ve Neşelioğlu tarafından oluşturulan metotla otomatik analizör (Roche, cobas 501, Mannheim, Germany) kullanılarak ölçüldü. Bu metodda; örnekteki disülfid bağları NaBH_4 tarafından fonksiyonel tiyol gruplarına dönüştürüldü. Örnekteki total

tiyol içeriği Ellman ayracıyla hesaplandı. Serum disülfid miktarı ise (serum total tiyol-serum native tiyol) / 2 formülüyle belirlendi [17].

Serum iskemi modifiye albümin (IMA) düzeyleri Bar-Or yöntemine göre belirlendi [18]. Sonuçlar absorbans birimleri (ABSU) olarak ifade edildi. Aktivitesi Goth'ın yöntem ile ölçüldü [19].

Deney grupları

A grubu (Kontrol grubu, n=6): Sadece laminektomi yapıldı

B grubu (Ağırlık düşürme grubu, n=6): Laminektomi+ağırlık düşürme

C grubu (Klip-kompresyon grubu, n=6): Laminektomi+klip-kompresyon

Deney

Denekler rastgele 3 eşit gruba (A: Kontrol grubu (n=6), B: Ağırlık düşürme grubu (n=6), C: Klip kompresyon grubu (n=6)) ayrıldı. Altı saatlik açlıktan sonra 1mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, New York, USA) ve 1mg/kg xylazine (Alfazine, Alfasan, Woerden, Netherland) intraperitoneal olarak verildi, uygun oda sıcaklığında spontan solunumlarına bırakıldı. Denekler yüzüstü sabitlendi, T7-8-9 seviyeleri belirlenip cerrahi öncesi temizliği yapıldı, povidion iyot ile antisepsi sağlandı. Orta hat insizyonu yapıp, cilt ve cilt altı geçildi, paravertebral adaleler subperiosteal diseke edildi.

A grubunda, sadece T7-8-9 laminektomi yapıldı. B grubunda, T7-8-9 laminektomi yapıldıktan sonra spinal kord durası açığa çıkarıldı ve modifiye Allen ağırlık düşürme modeli ile travma oluşturuldu (0,5 cm çaplı, 10 cm uzunluğundaki cam boru kullanılarak 10 cm yükseklikten 10 gr ağırlık sağlam dura üzerine düşürüldü). C grubunda, T7-8-9 laminektomi yapıldıktan sonra dura açığa çıkarıldı ve ekstradural olarak kapanma basıncı 50 g olan anevrizma klipsi (Yaşargil, FE 619K, Aesculap AG, Almanya) ile omurilik travması oluşturuldu. Tüm denekler işlem sonrası anatomik bütünlüğe uygun olarak kapatıldı.

Biokimyasal analiz için, anestezi öncesi ve cerrahi işlem sonrası 12. saat, 1. gün, 5. gün ve 7. gün kuyruk kanı alındı. Spektrofotometrik yöntem ile albümin, katalaz, IMA, tiyol-disülfid dengesi bakıldı. Ratların sakrifikasyonu sonrası T7-8-9 bölgesindeki omurilik dokusu çıkarılarak TOS, TAS, OSİ bakılarak, sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Fonksiyonel analiz için, tüm deneklere cerrahi prosedürden 12 saat sonra, 1. gün, 3. gün, 5. gün ve 7. gün Basso-Beattie and Bresnahan (BBB) skorları bakıldı. Her denek 5 dakikalık seanslar halinde değerlendirilmiş ve BBB skoru, gövde, kuyruk ve arka ekstremitayı içeren davranışların gözlemlenmesi ve skorlanması ile belirlenmiştir. Her bir denek için üç muayeneden alınan puanların ortalaması alınmıştır (0: hareket yok; 21: normal hareket). Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz için, Veriler SPSS 15 (SPSS Inc; Chicago; IL, ABD) programı kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Bağımsız gruplar arası fark Kruskal-Wallis testi sonrası Mann-Whitney U testi ile, bağımlı gruplar arası fark ise Friedman analizi ile yapıldı. Sonuçlar mean±SD olarak ifade edildi ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Fonksiyonel sonuçlar

Denekler, BBB skorları açısından değerlendirildiğinde B ile A grubu arasında 12. saatte ve 1. günde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak, 3. gün, 5. gün ve 7. gün değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,005$, $p=0,012$). A ile C grubu arasında ise 12. saatte, 1. günde, 3. günde, 5. günde ve 7. günde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,009$, $p=0,005$, $p=0,005$, $p=0,012$). B grubu ile C grubu arasında ise yine tüm zaman dilimlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttu. Fonksiyonel sonuçlar gruplar içinde, zamana bağlı olarak değerlendirildiğinde C grubu B grubundan, B grubu ise A grubundan daha kötü fonksiyonel seyir göstermiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Deneklerin BBB skorlarının (0: hareket yok; 21: normal hareket) ortalama değerleri ve analizi

Zaman	A	B	C	
12. saat	6,5±0,58	5,25±0,96	0,25±0,5	$p=0,0$ ^{y,z}
1. gün	12,5±0,58	11,50±0,58	8±	$p=0,00$ ^{y,z}
2. gün	13	10,75±1,26	±8	$p=0,005$ ^{x,y,z}
5. gün	13	11±1,4	±8	$p=0,005$ ^{x,y,z}
7. gün	21	17,5±2,4	14,75±0,96	$p=0,012$ ^{x,y,z}
	$p=0,004$	$p=0,005$	$p=0,003$	

x: A (kontrol) grubu ile B (ağırılık) grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var,

y: A grubu ile C (klip-kompresyon) grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var,

z: B grubu ile C grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var)

Biokimyasal sonuçlar

Katalaz: Preop değerlerde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Deneklerin 12. saat değerlerinde de anlamlı bir farklılık saptanmamışken ($p=0,0874$), 1. gün A ile B grubu ve A ile C grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,025$). Yedinci gün ise B ve C grubunda, A grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık saptandığı gibi B ve C grubu arasında da anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,012$). Katalaz değerleri açısından değerlendirildiğinde, B ve C grubu arasındaki anlamlı fark 7. gün tespit edilmiştir. Katalaz değerlerinin zaman içerisinde değişimi değerlendirildiğinde ise A grubunda 7. günde (ort: 84,09±12,16) preop değere (ort: 82,75±15,52) yakın değer elde edilirken, C grubunda ise 7. gün değerinde (ort: 30,88±2,01) preop değere (ort: 65,52±9,37) göre belirgin bir düşüş mevcuttu. C grubunda grup içi değerler baz alındığında, anlamlı farklılık yok iken ($p=0,077$), A ve B grubunda grup içi değerler arasında anlamlı farklılık mevcuttu (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,007$) (Tablo 2).

İskemi Modifiye Albumin (IMA): Gruplar arasında preop değerlerde anlamlı bir farklılık yoktu. A grubu ile B ve C grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık 12. saatte tespit edildiği gibi ($p=0,007$), 1. gün ve 7. günde de tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,007$, $p=0,025$). Grup içi değerlerin zamansal değişimine bakıldığında, her üç grupta da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2).

Native Tiyol (NT): Preoperatif değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. İstatistiksel olarak 12. saat ve 1. gün değerlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık

saptanmadı (sırasıyla $p=0,155$, $p=0,390$). A ile C grubu arasında 5. gün istatistiksel anlamlı sonuç görüldü ($p=0,024$). Yedinci gün A ile B grubu arasında ve B grubu ile C grubu arasında istatistiksel anlamlı sonuç izlendi ($p=0,018$) (Tablo 2).

Total Tiyol (TT): Preoperatif değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasında 12. saatte, 1. gün, 5. gün bulguları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p=0,334$, $p=0,125$, $p=0,334$). Yedinci gün değerlerinde A ile B grubu arasında ve B ile C grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,018$) (Tablo 2).

Disülfid (SS): Preoperatif değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Gruplar arasında 12. saat, 1. gün, 5. gün istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,368$, $p=0,092$, $p=0,232$). Yedinci gün B ve C grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,048$) (Tablo 2).

Disülfid/Native Tiyol, Disülfid/Total Tiyol, Native Tiyol/Total Tiyol: Gruplar arasında preoperatif değerler açısından anlamlı fark görülmemiştir. A ile B grubu arasında ve B ile C grubu arasında 12. saatte ve 1. günde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,024$). Beşinci gün A ile C grubu arasında, 7. gün ise B ile C grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,048$). Zamana göre gruplar içindeki değişime bakıldığında sadece A grubunda grup içinde zaman bağlı değişimde anlamlı fark saptanmıştır, $p=0,016$) (Tablo 2).

Tablo 2. Biokimyasal markerların istatistiksel analiz sonuçları

Serum parametreleri	Preop	12. saat	1. gün	5. gün	7. gün
Katalaz	-	-	+, $p=0,025^{x,y}$	+, $p<0,005^{x,y}$	+, $p=0,012^{x,y,z}$
İskemi modifiye Albumin	-	+, $p=0,007^{x,y,z}$	+, $p=0,007^{x,y,z}$	+, $p<0,005^{x,y,z}$	+, $p=0,025^{x,y,z}$
Native Tiol	-	-	-	+, $p=0,024^y$	+, $p=0,018^{x,z}$
Total tiol	-	-	-	-	+, $p=0,018^{y,z}$
Disülfid	-	-	-	-	+, $p=0,048^{x,y,z}$
%Disülfid/Native Thiol	-	+, $p=0,023^{x,z}$	+, $p=0,024^{x,z}$	+, $p=0,037^y$	+, $p=0,048^z$
% Disülfid/ Total Thiol	-	+, $p=0,023^{x,z}$	+, $p=0,024^{x,z}$	+, $p=0,037^y$	+, $p=0,048^z$
Native/Total Tiol	-	+, $p=0,023^{x,z}$	+, $p=0,024^{x,z}$	+, $p=0,037^y$	+, $p=0,048^z$

- : gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yok,

+ : gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık var,

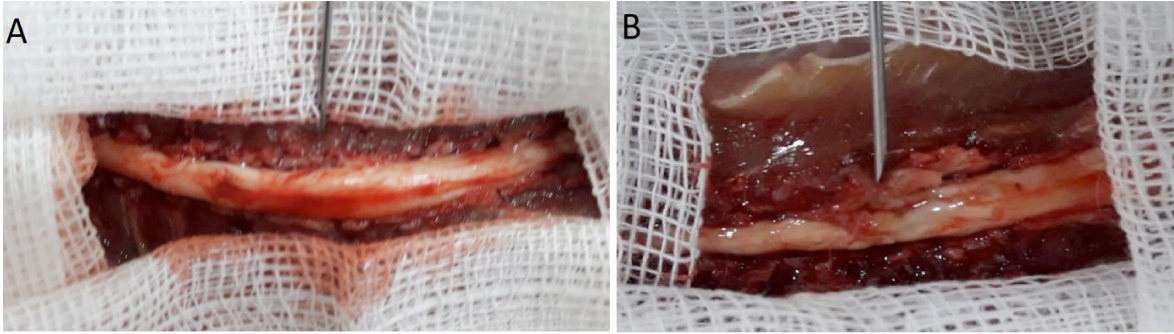
x: A (kontrol) grubu ile B (ağırlık) grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var,

y: A grubu ile C (klip-kompresyon) grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var,

z: B grubu ile C grubu arasında istatistiksel anlamlı fark var

TAS, TOS, OSİ: Çalışmada 7. gün sakrifiye edilen ratların (Resim 1) omurilik dokularında TAS ve TOS bakıldı, OSİ değerlendirildi. İstatistiksel açıdan TOS değerlerinde A (ort: $0,94\pm0,27$), B (ort: $0,83\pm0,19$) ve C (ort: $0,90\pm0,09$) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,390$). Yine TOS

değerleri arasında da A (ort: $33,63\pm2,67$), B (ort: $31,98\pm4,28$), C (ort: $29,05\pm3,57$) grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,166$). Ayrıca OSİ değerlendirmesinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,5$) (Tablo 3).



Resim 1 Denekler sakrifiye edildikten sonra ortaya çıkarılan omurilik dokuları.

A: Ağırlık düşürme tekniği ile omurilik travması oluşturulan denekte iğne ucu travma alanını göstermektedir.

B: Klip-kompresyon tekniği ile omurilik travması oluşturulan denekte iğne ucu hasar alanını göstermektedir.

Tablo 3. Spinal kord dokusundan elde edilen TAS (Total antioksidan kapasite), TOS (Total oksidan kapasite), OSİ (oksidatif stres indeksi) değerleri (mean±SD)

Doku parametreleri	A	B	C	p değeri
TAS (nmol Trolox Eqv/mg protein)	33,63±2,67	31,98±4,28	29,05±3,57	0,166
TOS (nmol H ₂ O ₂ Eqv/mg protein)	0,94±0,27	0,83±0,19	0,90±0,09	0,390
OSİ	0,03±0,082	0,028±0,005	0,033±0,005	0,5

Tartışma

Dünyada halen önemli bir sağlık sorunu olan omurilik yaralanmasında [20] meydana gelen biokimyasal değişikliklerden üzerinde en fazla çalışılan konular, inflamasyon-antiinflamasyon ve oksidatif-antioksidatif yanıtlar olmuştur [2, 7-9, 21, 22].

Antioksidan savunma sistemi, oksidanların ve serbest radikallerin zararlı etkilerini nötralize ederek hücreleri korur. Uygun bir antioksidan yanıt alınmadığında hücresel hasar oluşur ve oksidatif strese neden olur [23]. Ayrıca, oksidan ve antioksidan kapasitenin ölçümü de oluşan hasar veya hasara yanıtı yansıtmaktadır [24]. Endojen antioksidanlar olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz seviyeleri ile birçok hastalık arasında ilişki bulunmuştur [8, 23, 25].

Katalaz, hücrede temel olarak peroksizomlarda bulunan ve H₂O₂ detoksifikasyonunda görev alan antioksidan bir enzimdir [26, 27]. Şizofreni ve epilepsi gibi bazı hastalıklarda ve spinal kord yaralanmalarında katalaz seviyesinde düşüklük olduğu bildirilmiştir [25-27]. Bu çalışmada, literatürden farklı olarak katalaz seviyesindeki değişikliklerin çalışmalarda kullanılabilirliği deneysel iki travma modelinde karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda hem 1. günde ($p=0,025$) hem de 7. günde ($p=0,012$) klip-kompresyon grubunda travma ve kontrol grubuna göre anlamlı farklılık görülmüştür. Klip kompresyon grubunda katalaz seviyesindeki düşüş travma grubuna göre çok daha anlamlı bulunmuştur. Bu açıdan değerlendirildiğinde hasarın erken döneminde antioksidan yanıtın katalaz açısından belirgin farklılık göstermediği ancak hasarın ilerleyen günlerinde (7. günde) klip kompresyon grubunda antioksidan katalaz yanıtının daha belirgin düştüğü, bu grupta

hasarın daha fazla olduğu görülmüştür. Literatürde, deneysel omurilik yaralanmalarında katalaz incelenmiş olsa da çalışmamız iki ayrı omurilik travma modelinde katalazı karşılaştırarak değerlendirmesi açısından farklılık oluşturmaktadır [25-27].

İskemi modifiye albümin (IMA), iskemik koşullarda oksijen radikallerinin albüminin N-terminaline hasar vermesiyle oluşan bir varyant proteindir. Klinik çalışmalarda, genellikle iskemik ataktan 6-12 saat içinde yükselmeye başlar ve 24 saat sonra da normal değerlerine düşmeye başlar [28-30]. Yine travmatik beyin yaralanmasında da IMA seviyesinin yükseldiği ve mortaliteyi tahmin etmede yüksek hassasiyet ve özgüllük ile kullanılabilceği belirtilmiştir [30]. Bu makalede, IMA seviyeleri en sık kullanılan iki deneysel omurilik yaralanması modelinde karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Travmanın erken döneminde IMA yükselmiş ancak ilerleyen dönemde düşerek tekrar bazal seviyelerine gelmiştir. Ancak oluşan hasarın şiddeti ile IMA düzeyleri arasında ise bir fark olmadığı görülmüştür. Travmanın erken döneminde kullanılabilir bir belirteç olsa da ilerleyen dönemde IMA düzeyleri bir özellik göstermemektedir. Bu sonuç literatürde belirtilen IMA'nın iskeminin erken döneminde yükselmesi ve sonrasında normale gelmesi çıkarımlarıyla uyumludur [28-30].

Hücrelerde oksidatif stres oluşumunu önlemede kritik role sahip bileşenlerden biri olan tiyol, sülfidril (-SH) içeren organik bir bileşendir. Sistein, metiyonin gibi sülfür içeren aminoasitlerin tiyol gruplarının reaktif oksijen radikelleri oksitlenerek reversibl disülfid bağlarına dönüşür. Bu mekanizma protein oksidasyonunun erken belirtisidir. Dinamik tiyol/disülfid dengesinin antioksidan savunmada, apoptozda kritik öneme sahip olduğu klinik çalışmalar ile gösterilerek hasta takiplerinde

kullanılabileceği belirtilmiştir [23, 31-33]. Ancak literatürde deneysel omurilik yaralanma modellerinde, klip kompresyon ve travma gruplarında karşılaştırılarak bakılan bir çalışma yoktur. Çalışmamızda 5. gün ($p=0,024$) ve 7. gün ($p=0,18$) klip-kompresyon grubu ile travma ve kontrol grubu arasında ve travma ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmüştür. Gruplar içinde zaman içinde NT değişimine bakıldığında ise klip-kompresyon grubunda istatistiksel anlamlı sonuç bulunamaz iken kontrol ve travma grubunda anlamlı düşüklük görülmüştür. Buradan hareketle travmanın erken belirteci olarak NT, iyi bir belirteç olmasa da geç dönemde bir belirteç olarak kullanılabilir. Ayrıca ağır hasar durumunda, NT seviyeleri daha belirgin düşüklük göstermektedir. Total tiyol değerlerinde ise, hasarın 12. saatinde 1. gününde ve 5. gününde anlamlı değişiklik gösterecek düşüklük saptanmamış (sırasıyla $p=0,334$, $p=0,125$, $p=0,334$), fakat 7. gün kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ve travma grubu ile klip-kompresyon grubu arasında anlamlı düşüklük saptanmıştır ($p=0,018$). Zaman içinde grup içi TT ve SS seviyelerinde değişiklik ise kontrol grubunda, travma grubunda ve klip-kompresyon grubunda anlamlı bulunmadığı için, iki travma modelinde de bir belirteç olarak tek başına kullanılamayacağı sonucu doğmuştur. Spinal krod travması sonucu SS/NT, SS/TT ve NT/TT oranlarına da bakılmıştır. Parametreler incelendiğinde SS/NT ile SS/TT değerlendirildiğinde travmanın erken ölçümlerinde, ara ölçümlerinde ve son ölçümlerinde kontrol grubuna göre gruplar arasında ve travma ile klip kompresyon grubu arasında anlamlı artış gösteren farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,024$, $p=0,037$, $p=0,048$). Klip-kompresyon grubunda SS/NT ölçümlerinin daha belirgin artış gösterdiği görülmüştür. Ayrıca hasarın şiddeti arttıkça SS/TT ve SS/NT değerleri daha fazla değişiklik gösterdiğinden, hasarın şiddetini değerlendirmek için de uygun bir belirteç olduğu kanısı oluşmuştur.

Hücresele düzeyde oksidan kapasite ve antioksidan kapasitenin denge halinde olması hücre fonksiyonları açısından hayati öneme sahiptir. Hasarın şiddetini ya da terapötik etkinliği değerlendirmek için bu amaçla birçok araştırmacı TOS, TAS ve OSİ parametrelerini kullanmıştır [34-37]. Bu çalışmada, oksidan ve antioksidan sistemin göstergesi olduğu iddia

edilen bu parametreler, iki deneysel travma modelinde karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Gruplar sakrifiye edildikten sonra spinal kord dokusundan elde edilen sonuçlarda TAS ve TOS değerlerinde istatistiksel açıdan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,166$, $p=0,390$). Oksidatif stres indeksi açısından da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu bulgularla, çalışmamızda TAS, TOS ve OSİ'nin her iki travma modelinde de bir parametre olarak kullanılamayacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, omurilik travmalarında hasarın önde gelen nedenlerinden biri oksidatif strestir. Deneysel omurilik travmalarında da biokimyasal olarak oksidatif stres belirteçlerinin bilinmesi ve analiz edilmesi, terapötik deneylerde yanıt değerlendirilmesi açısından ayrı bir öneme sahiptir. Çalışmamızda, iki farklı omurilik yaralanması değerlendirilmiştir ve biokimyasal olarak katalaz, SS/TS, SS/TT, TT/ST parametrelerinin bu amaçla kullanılabileceği görülmüştür. Klip-kompresyon ile oluşturulan ağırlık düşürme modelinde hasarın daha ağır olması nedeniyle, ağırlık düşürme modeline göre daha kötü fonksiyonel sonuçlara ulaşılmıştır. Ayrıca fonksiyonel hasarın büyüklüğü ile biokimyasal oksidatif belirteçler arasında da ilişki bulunmuştur. IMA ise hasarın erken evresinde travma modellemelerinde artsa da takip eden günlerde normal değerlere gelmiştir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic Spinal Injury: global epidemiology and worldwide volume. *World Neurosurg* 2018;113:345-363. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.02.033>
2. Cheriyan T, Ryan DJ, Weinreb JH, et al. Spinal cord injury models: a review. *Spinal Cord* 2014;52:588-595. <https://doi.org/10.1038/sc.2014.91>
3. Metz GAS, Curt A, van de Meent H, Klusman I, Schwab ME, Dietz V. Validation of the weight-drop contusion model in rats: a comparative study of human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2000;17:1-17. <https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.1>
4. Abdullahi D, Annuar AA, Mohamad M, Aziz I, Sanusi J. Experimental spinal cord trauma: a review of mechanically induced spinal cord injury in rat models. *Rev Neurosci* 2017;28:15-20. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0050>

5. Paterniti I, Esposito E, Cuzzocrea S. An in vivo compression model of spinal cord injury. *Methods Mol Biol* 2018;1727:379-384. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7571-6_29
6. Aras M, Altas M, Motor S, et al. Protective effects of minocycline on experimental spinal cord injury in rats. *Injury* 2015;46:1471-1474. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.05.018>
7. Kjell J, Olson L. Rat models of spinal cord injury: from pathology to potential therapies. *Dis Model Mech* 2016;9:1125-1137. <https://doi.org/10.1242/dmm.025833>
8. Lin X, Zhu J, Ni H, et al. Treatment With 2-BFI Attenuated spinal cord injury by inhibiting oxidative stress and neuronal apoptosis via the Nrf2 signaling pathway. *Front Cell Neurosci* 2019;13:567. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00567>
9. Sharif Alhoseini M, Khormali M, Rezaei M, et al. Animal models of spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2017;55:714-721. <https://doi.org/10.1038/sc.2016.187>
10. Cho ES, Jang YJ, Hwang MK, Kang NJ, Lee KW, Lee HJ. Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals. *Mutat Res* 2009;661:18-24. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.10.021>
11. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, et al. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:265-279. <https://doi.org/10.1097/00002826-200109000-00003>
12. Evsen MS, Ozler A, Gocmez C, et al. Effects of estrogen, estrogen/progesteron combination and genistein treatments on oxidant/antioxidant status in the brain of ovariectomized rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1869-1873.
13. Kermani HR, Nakhaee N, Fatahian R, Najar AG. Effect of Aspirin on Spinal Cord Injury: an Experimental Study. *Iran J Med Sci* 2016;41:217-222.
14. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008>
15. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015>
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:265-275.
17. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014;47:326-332. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026>
18. Bar Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985-991. <https://doi.org/10.1067/mhj.2001.114800>
19. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991;196:143-151. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90067-m](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-m)
20. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal Cord* 2012;50:365-372. <https://doi.org/10.1038/sc.2011.178>
21. Klusman I, Schwab ME. Effects of pro-inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Res* 1997;762:173-184. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00381-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00381-8)
22. Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1993;71:81-105.
23. Singh E, Devasahayam G. Neurodegeneration by oxidative stress: a review on prospective use of small molecules for neuroprotection. *Mol Biol Rep* 2020;47:3133-3140. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05354-1>
24. Kuyumcu F, Aycan A. Evaluation of oxidative stress levels and antioxidant enzyme activities in burst fractures. *Med Sci Monit* 2018;24:225-234. <https://doi.org/10.12659/msm.908312>
25. Samarghandian S, Azimi Nezhad M, Farkhondeh T, Samini F. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomed Pharmacother* 2017;87:223-229. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.105>
26. Lee YS, Sindhu RK, Lin CY, Ehdaie A, Lin VW, Vaziri ND. Effects of nerve graft on nitric oxide synthase, NAD(P) H oxidase, and antioxidant enzymes in chronic spinal cord injury. *Free Radic Biol Med* 2004;36:330-339. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.006>
27. Vaziri ND, Lee YS, Lin CY, Lin VW, Sindhu RK. NAD(P) H oxidase, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and nitric oxide synthase expression in subacute spinal cord injury. *Brain Res* 2004;995:76-83. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.09.056>
28. Oran I, Oran B. Ischemia-modified albumin as a marker of acute coronary syndrome: the case for revising the concept of "N-terminal modification" to "fatty acid occupation" of albumin. *Dis Markers* 2017;2017:8. <https://doi.org/10.1155/2017/5692583>
29. Coverdale JPC, Katundu KGH, Sobczak AIS, Arya S, Blindauer CA, Stewart AJ. Ischemia-modified albumin: crosstalk between fatty acid and cobalt binding. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;135:147-157. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.07.014>

30. Radwan TAM, Fahmy RS, El Emady MFM, et al. Ischemia-modified albumin as a biomarker for prediction of poor outcome in patients with traumatic brain injury: an observational cohort study. J Neurosurg Anesthesiol 2019. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000647>
31. Gunduztepe Y, Bukan N, Zorlu E, et al. The evaluation of thiol-disulfite balance, ischemia albumin modification and seruloplazmine as a new oxidative stress in mild cognitive impairment and early stage alzheimer's disease patients. J Clin Neurosci 2020;75:188-194. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.12.026>
32. Giden R, Gokdemir MT, Erel O, Buyukaslan H, Karabag H. The relationship between serum thiol levels and thiol/disulfide homeostasis with head trauma in Children. Clin Lab 2018;64:163-168. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.170816>
33. Erel O, Erdogan S. Thiol disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. Turk J Med Sci 2020. <https://doi.org/10.3906/sag-2003-64>
34. Liu J, Peng L, Li J. The Lipoxin A4 receptor agonist BML-111 alleviates inflammatory injury and oxidative stress in spinal cord injury. Med Sci Monit 2020;26:e919883. <https://doi.org/10.12659/MSM.919883>
35. Yu L, Qian J. Dihydratanshinone I Alleviates spinal cord Injury via suppressing inflammatory response, oxidative stress and apoptosis in rats. Med Sci Monit 2020;26:e920738. <https://doi.org/10.12659/MSM.920738>
36. Karatas Y, Erdi MF, Kaya B, et al. Neuroprotective effects of tocilizumab on experimentally-induced spinal cord ischemia-reperfusion injury. World Neurosurg 2019;124:208-213. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.069>
37. Sayhan MB, Oguz S, Salt O, Can N, Ozgurtas T, Yalta TD. Sesamin ameliorates mucosal tissue injury of mesenteric ischemia and reperfusion in an experimental rat model. Arch Med Sci 2019;15:1582-1588. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68535>

onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Etik kurul onayı: Bu çalışma Kobay A.Ş. Yerel Etik Kurulu tarafından 01.09.2019 tarih ve 333 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

E.B. bu çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. E.B., Ş.H., A.S.A., C.B. ve B.G.Ö. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini E.B., Ş.H., C.B. ve A.Ş. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü E.B., B.B. ve Ö.F.T. tarafından yazılmış, E.B. ve Ş.H. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve

The correlation between depression and anxiety levels and quality of life in essential thrombocytosis and polycythemia vera patients

Esansiyel trombositoz ve polisitemi vera hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyleri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki

Ahmet Peker, Sevgi Peker, Mehmet Can Uğur, Cengiz Ceylan, Hakan Yarkıcı

Gönderilme tarihi: 26.01.2020

Kabul tarihi: 21.08.2020

Abstract

Purpose: This study was conducted to assess the correlation between depression and anxiety and quality of life (OQL) in essential thrombocytosis (ET) and polycythemia vera (PV) patients.

Material and methods: The study was conducted in the Hematology Clinic of a training and research hospital in the Aegean region of Turkey between July 2016 and May 2017. A total of 60 patients (30 ET and 30 PV) were included in the study. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Karnofsky scale, EORTC QLQ-C30, and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used to collect the data. The data was analyzed using SPSS 20.0 packaged software. The results were assessed at the confidence interval of 95% and significance level of $p<0.05$.

Results: The average age of ET and PV patients were 60.3 ± 11.2 /years and 58.7 ± 11.7 /years, respectively. ECOG and Karnofsky performance scores were similar in two groups. There was no significant difference between the groups in terms of EORTC QLQ-C30 overall QOL and HADS-D scores. HADS-A score mean rank was higher in PV patients ($p=0.000$) (ET:22.1 in, PV:38.9). Score mean rank of EORTC QLQ-C30 fatigue, dyspnea and financial difficulty subscales (41.5, 38.2, 38.1) in ET patients and score mean rank of EORTC QLQ-C30 cognitive functioning, pain and diarrhea subscales (43.8, 38.9, 41.1) in PV patients were higher ($p=0.000$). There was a significant correlation between HADS-A and HADS-D scores and EORTC QLQ-C30 overall QOL score ($p<0.01$) in ET patients.

Conclusion: Cognitive function, pain and diarrhea subscale scores of anxiety level and quality of life were higher in PV patients. Fatigue, dyspnea and financial difficulties subscale scores of the quality of life were higher in ET patients. As the depression and anxiety levels of both ET and PV patients increase, quality of life decreases.

Key words: Anxiety, depression, quality of life, thrombocytosis, polycythemia.

Peker A, Peker S, Uğur MC, Ceylan C, Yarkıcı H. The correlation between depression and anxiety levels and quality of life in essential thrombocytosis and polycythemia vera patients. Pam Med J 2020;13:785-793.

Özet

Amaç: Bu çalışma, esansiyel trombositoz (ET) ve polisitemi vera (PV) hastalarında gözlenen depresyon ve anksiyete durumları ile yaşam kalitesi (YK) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve yöntem: Araştırma, Temmuz 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında Türkiye'nin Ege Bölgesi'ndeki bir eğitim araştırma hastanesinin Hematoloji Kliniği'nde yürütüldü. Toplam 60 hasta (30 ET ve 30 PV) araştırmaya dahil edildi. Veriler, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Karnofsky skalası, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group (EORTC QLQ-C30) ve Hastane Anksiyete Depresyon Skalası (HADS) ile toplandı. Veriler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Araştırmaya katılan ET ve PV hastalarının yaş ortalaması sırasıyla $60,3\pm 11,2$ /yıl ve $58,7\pm 11,7$ /yıl idi. ECOG ve Karnofsky performans skalalarına göre ET ve PV hastalarının performans durumu benzerdi ($p>0,05$). ET ve PV hastaların EORTC QLQ-C30 genel YK ve HADS-D puanları benzerdi ($p>0,05$). PV hastalarının HADS-A puanı sıra ortalaması 38,9 olup ET hastalarına göre daha yüksekti ($p=0,000$). ET hastalarında EORTC QLQ-C30 halsizlik, nefes darlığı ve mali zorluklar alt boyut puanları sıra ortalaması (41,5, 38,2, 38,1), PV

Ahmet Peker, M.D. Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Izmir, Turkey. e-mail: drahmet88@gmail.com (orcid.org/0000-0003-2665-7433) (Corresponding Author)

Sevgi Peker, RN., Ph.D. Republic of Turkey Ministry of Health Kula State Hospital, Manisa, Turkey. e-mail: sevgi0535@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-5306-6519)

Mehmet Can Uğur, M.D. Health Sciences University Bozyaka Training and Research Hospital, Department of Hematology. e-mail: med.can@hotmail.com (orcid.org/ https://orcid.org/0000-0002-5600-3169)

Cengiz Ceylan, Assoc. Prof. Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Izmir, Turkey. e-mail: ceylanceng@hotmail.com (orcid.org/0000-0001-9245-324X)

Hakan Yarkıcı, M.D. Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Izmir, Turkey. e-mail: hknrkc@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0204-861X)

hastalarında ise EORTC QLQ-C30 bilişsel fonksiyon, ağrı ve diare alt boyut puanları sıra ortalaması (43,8, 38,9, 41,1) daha yüksekti ($p=0,000$). ET hastalarında HADS-A ve HADS-D puanları ile EORTC QLQ-C30 genel YK puanı arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0,01$).

Sonuç: Anksiyete düzeyi ile yaşam kalitesinin bilişsel fonksiyon, ağrı ve ishal alt ölçek puanları PV hastalarında daha yüksekti. Yaşam kalitesinin yorgunluk, dispne ve finansal güçlükler alt ölçek puanları ise ET hastalarında daha yüksekti.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi, trombositoz, polisitemia.

Peker A, Peker S, Uğur MC, Ceylan C, Yarkıcı H. Esansiyel trombositoz ve polisitemi vera hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyleri ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki. Pam Tıp Derg 2020;13:785-793.

Introduction

Essential thrombocytosis (ET) and polycythemia vera (PV) are diseases with an insidious onset and they are included in chronic myeloproliferative neoplasm (MPN) [1]. PV and ET are characterized by the excessive production of erythroid or megakaryocyte series and the other disease characteristics include leukocytosis, splenomegaly, thrombosis, hemorrhage, microcirculation symptoms, itching and leukemic or fibrotic transformation risk. ET and PV may transform to myelofibrosis and acute myeloid leukemia (AML) in the course of time. This transformation is the most serious complication among all MPNs [2]. In the diagnosis of both diseases, the morphological examination of bone marrow is quite important. Also, the existence of JAK2 mutation is expected in PV and JAK2, calreticulin (CALR) or myeloproliferative leukemia (MPL) mutations are observed in patients with ET [3].

Anxiety and depression are the most common psychological disorders observed in patients with both solid tumors and hematologic malignancy. It was reported in a study that the prevalence of clinical depression in malignancy patients was between 13% and 40% [4]. Due to the stress and negative effects in the daily lives of the patients caused by the microvascular and thrombotic symptom profile of ET and PV, quality of life (QoL) of the patients is significantly impaired and the patients have an increased tendency to anxiety and depression during treatment [5].

Health-related QoL has many variables ranging from physical, emotional, social and cognitive functions to disease symptoms. QoL assessments is an important method used by clinicians in recent years especially in examining the psycho-social wellbeing of the patients

with malignancy [6]. In the literature, there is a limited number of studies that have examined the changes observed in quality of life and depression and anxiety levels of the patients with ET and PV. The aim of this study was to assess the correlation between depression and anxiety observed in ET and PV patients and their quality of life.

Material and methods

Participants and data collection

The study was conducted in Hematology Clinic of Health Sciences University Tepecik Training and Research Hospital between July 2016 and May 2017. A total of 60 patients including 30 followed due to the diagnosis of ET and 30 followed due to the diagnosis of PV were included in the study. Patients diagnosed at least one year and at most five years ago were included in the study. Patients diagnosed with both ET and PV were using ASA. Patients using any drug groups other than ASA were not included in the study. Patients who have artery disease, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, iron-deficiency anemia, connective tissue disease, with chronic psychiatric disorders or physical disabilities, active infection and malignancy, smoking and/or alcohol use were excluded from the study. Patients who were not residing in the province of izmir, illiterate, did not agree to participate in the study and did not sign the written consent form were excluded from the study.

The performance of the participants was assessed with two different performance scales: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and Karnofsky. The data on quality of life was collected using European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group (EORTC QLQ-C30). Anxiety

and depression were assessed using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

It is used to measure performance. The scale, also known as WHO or Zubrod performance score, was developed in 1960. In ECOG Performance scale, 0 signifies normal health status and 5 signifies death. Low scores indicate good general condition and high scores indicate bad prognosis [7].

Karnofsky performance scale

It is used to measure performance. The scale was developed in 1948 and revised in 1949. The scale questions the symptoms of patients, performing daily activities, addiction status and medical care requirements. 100 points signify normal health status and the functions get worse by ten points of decreases and 0 point signifies death [7].

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group (EORTC QLQ-C30) Quality of Life Questionnaire

The content validity and reliability study of EORTC QLQ C-30 QoL Questionnaire (Cronbach's alpha coefficient, $r=0.9014$) was performed by Beşer and Öz (6) and the questionnaire is a quality of life scale used commonly throughout the world [3]. EORTC-QLQ-C30 QoL Questionnaire includes 3 domains; general wellbeing, (general QoL), functional score and symptom score, and 30 questions. Functional scales include physical, role, cognitive, emotional and social functioning (5 subscales). Symptom scales includes fatigue, pain and nausea-vomiting, dyspnea, sleep disturbance, loss of appetite, constipation, diarrhea and financial difficulty (9 subscales). If functional score subscale scores and general wellbeing domain scores are high, and symptom score domain score is low, this indicates high QoL [8].

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Turkish reliability and validity study of the scale, which was developed by Zigmond and Snaith to determine the risk in terms of anxiety and depression and to measure anxiety level,

was conducted by Aydemir. This 4-point Likert type scale includes a total of 14 questions and odd numbers measure anxiety and even numbers measures depression. The scale has anxiety (HAD-A) and depression (HAD-D) subscales. The cutoff score was found to be 10/11 for anxiety subscale and 7/8 for depression subscale. Accordingly, the patients with scores higher than these points are considered to be under risk. The minimum score is 0 and the maximum score is 21 in both subscales [9].

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The ethics committee approval was obtained. Written permission was obtained from the clinical education supervisors and hospital management of the units, where the study would be conducted, in order to conduct the study. Verbal consents of the patients included in the study were obtained by explaining the purpose of the study and their written consents were obtained by using Informed Consent Form (ICF).

Data analysis

IBM SPSS Statistics 20.0 packaged software was used for evaluating the data of the study. Shapiro-Wilks test was used to determine whether or not the data showed normal distribution. Normally distributed variables were analyzed using parametric tests and non-normally distributed variables were analyzed using nonparametric tests. The descriptive statistics included median and interquartile range for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables. The homogeneity of ET and PV groups was compared with Mann-Whitney U test and Pearson Chi square test. Logistic regression was used to evaluate the correlation levels. Spearman correlation tests in data showing no normal distribution were utilized. High scores from general QoL and functional score subscales of EORTC QLQ-C30 questionnaire and low scores from symptom score subscales of EORTC QLQ-C30 questionnaire indicate high quality of life. In ECOG performance evaluation, the performance of the patients with ECOG of 0 and 1 was considered to be good, and the performance of the patients with ECOG of ≥ 2 was considered to be bad. The results were evaluated at a significance level of $p < 0.05$.

Results

The age average of ET and PV patients included in the study was 60.3 ± 11.2 /years and 58.7 ± 11.7 /years, respectively. Based on the age grouping change performed in 2017 by WHO, 54.1% of the adult patients were ET patients and 56.5% of the middle-aged patients were PV patients and there was no statistically significant difference between the groups in terms of age variable ($p > 0.05$). Gender, education and income status, marital status, concomitant diseases and duration of diagnosis were similar for ET and PV patients. ($p < 0.05$). When the performance of the patients was assessed with ECOG performance scale, it was considered that the performance of the patients with ECOG 0 and 1 was good and the performance of the patients with ECOG of ≥ 2 was bad. 47.4% of 19 patients with ECOG 0 performance level were ET patients, 48.8% of 41 patients with ECOG 2 performance level were PV patients and no statistically significant difference was determined between ET and PV patients in terms of ECOG performance ($p = 0.781$). While 57.1% of 42 patients with a Karnofsky performance score of 90 and above were ET patients, 75% of 16 patients with a Karnofsky performance score of 80 and below were PV patients and no statistically significant difference was determined between ET and PV patients ($p = 0.781$) (Table 1).

There was no statistically significant difference between HADS-D score mean ranks of ET and PV included in the study ($p = 0.347$). HADS-A score mean rank of PV patients was 38.9, it was higher than the rank of ET patients

at a statistically significant level ($z = -3.756$, $p = 0.000$). GQoL score, functional and symptom scores of EORTC QLQ-C30 were similar in ET and PV patients ($p > 0.05$). EORTC QLQ-C30 cognitive function score mean rank was 43.8 and it was higher compared to ET patients ($z = -5.999$, $p = 0.000$). In ET patients, score mean ranks of pain and diarrhea subscales, which are among EORTC QLQ-C30 symptom score subscales, were 22.2 and 19.8, respectively, and they were lower compared to those of PV patients ($p = 0.000$). In PV patients, score mean ranks of fatigue, dyspnea and financial difficulty, which are among EORTC QLQ-C30 symptom score subscales, were 19.5, 22.9 and 22.9, respectively, and they were lower compared to those of ET patients ($p = 0.000$) (Table 2)

There was a negative correlation between HADS-A and HADS-D scores of ET patients and their EORTC QLQ-C30 GQoL, physical functioning, role functioning, emotional functioning and social functioning subscale scores ($p < 0.01$) There was a positive correlation between HADS-A and HADS-D scores and EORTC QLQ-C30 nausea and vomiting, pain and diarrhea subscale scores of ET patients ($p < 0.05$). In PV patients, there was a negative correlation between HADS-D score and EORTC QLQ-C30 physical functioning, role functioning and cognitive functioning subscale scores ($p < 0.05$) In PV patients, there was a positive correlation between HADS-D score and EORTC QLQ-C30 GQoL loss of appetite and financial difficulty subscale scores ($p < 0.05$) (Table 3).

Table 1. Sociodemographic characteristics and performance levels of ET and PV patients

Variables	ET		PV		Total		Test Statistic	
	n (30)	%	n (30)	%	n (60)	%	χ^2	p
Gender								
Female	15	60.0	10	40.0	25	100.0	1.714	0.190
Male	15	42.9	20	57.1	35	100.0		
Age groups								
Adult "aged between 18-65 years"	20	54.1	17	45.9	37	100.0	0.635	0.426
Middle Age " aged between 66-79 years "	10	43.5	13	56.5	23	100.0		
Education level								
Primary school	20	51.3	19	48.7	39	100.0	0.517	0.772
Secondary school	6	54.5	5	45.5	11	100.0		
High school	4	40.0	6	60.0	10	100.0		
Economical status								
income<payments	16	44.4	20	55.6	36	100.0	1.228	0.541
income=payments	8	61.5	5	35.5	13	100.0		
income>payments	6	54.5	5	45.5	11	100.0		
Marital Status								
Married	24	53.3	21	46.7	45	100.0	0.800	0.371
Single	6	40.0	9	60.0	15	100.0		
Comorbidity								
Only HT	4	36.4	7	63.6	11	100.0	2.479	0.479
Only DM	6	40.0	9	60.0	15	100.0		
HT and DM	7	58.3	5	41.7	12	100.0		
No additional diseases	13	59.1	9	40.9	22	100.0		
Duration of disease								
1-3 years	18	52.9	16	47.1	34	100.0	0.271	0.602
4-5 years	12	46.2	14	53.8	26	100.0		
ECOG								
=0-1 (Good Performance)	9	47.4	10	52.6	19	100.0	0.077	0.781
≥2 (Bad Performance)	21	51.2	20	48.8	41	100.0		
Karnofsky								
≥90	24	57.1	18	42.9	42	100.0	2.857	0.091
≤80	6	25.0	12	75.0	16	100.0		
Average age /year								
	ET Mn±Sd (Min-Max)		PV Mn±Sd (Min-Max)		Total Mn±Sd (Min-Max)			
	60.3±11.2 (38.0-79.0)		58.7±11.7 (35.0-75.0)		59.5±11.4 (35.0-79.0)			

χ^2 :Chi-square Test, mn:mean SD:standard deviation, min:minimum, max:maximum, HT: Hypertension, DM:Diabetes Mellitus

Table 2. HADS-Depression, HADS-Anxiety and EORTC QLQ-C30 subscale scores of ET and PV patients

Variables	ET		PV		Test Statistic	
	Mean rank	Median (25%-75% quarter)	Mean rank	Median (25%-75% quarter)		
HADS						
HADS-Depression	28.4	28.4	10.0 (7.5-11.3)	32.6	10.0 (9.0-12.0)	-0.940
HADS- Anxiety	22.1	22.1	12.0 (9.8-13.0)	38.9	14.5 (12.0-15.0)	-3.756
General Quality of Life Score	32.9	32.9	75.0 (58.3-83.3)	28.0	66.7 (56.3-77.1)	1.218
FS: Functional Score	27.1	27.1	33.3 (31.1-46.1)	33.9	35.6 (33.3-53.3)	-1.541
PF: Physical Functioning	29.6	29.6	66.7 (46.7-66.7)	32.4	66.7 (66.7-66.7)	-0.430
RF: Role Functioning	32.7	32.7	66.7 (66.7-75.0)	28.3	66.7 (62.5-66.7)	-1.125
EF: Emotional Functioning	33.9	33.9	66.7 (56.3-70.8)	27.1	66.7 (33.3-66.7)	-1.649
CF: Cognitive Functioning	17.2	17.2	25.0 (16.7-33.3)	43.8	66.7 (33.3-66.7)	-5.999
SF: Social Functioning	33.0	33.0	66.7 (50.0-66.7)	27.9	66.7 (66.7-83.3)	-1.252
SD: Symptom Score	32.3	32.3	38.5 (25.6-51.9)	28.7	35.8 (30.8-41.0)	-0.809
FA: Fatigue	41.5	41.5	88.9 (75.0-100.0)	19.5	44.4 (33.3-69.4)	-4.983
NV: Nausea and Vomiting	31.8	31.8	66.7 (33.3-83.3)	28.2	66.7 (33.3-66.7)	-0.849
PA: Pain	22.2	22.2	66.7 (50.0-66.7)	38.9	83.3 (66.7-83.3)	-3.859
DY: Dyspnea	38.2	38.2	66.7 (66.7-100.0)	22.9	66.7 (33.3-66.7)	-3.847
SL: sleep disturbance	32.5	32.5	66.7 (66.67-66.67)	28.5	66.7 (58.3-66.7)	-1.183
AP: Loss of appetite	33.3	33.3	66.67 (66.7-100.0)	27.7	66.7 (58.3-66.7)	-1.395
CO: Constipation	27.9	27.9	66.7 (58.3-66.7)	33.2	66.7 (66.7-66.7)	-1.595
DI: Diarrhea	19.8	19.8	0.0 (0.0-33.3)	41.2	66.7 (58.3-66.7)	-5.032
FI: Financial Difficulties	38.1	38.1	100.0 (66.7-100.0)	22.9	66.7 (66.7-66.7)	-3.718

z=Mann-Whitney U test

Table 3. Correlation of HADS scores and EORTC QLQ-C30 subscale scores of ET and PV patients

	ET		PV	
	HADS-A	HADS-D	HADS-A	HADS-D
GHS: General Quality of Life	-0.498<0.01	-0.497<0.01	-0.180 0.341	0.030 0.851
PF: Physical Functioning	-0.656<0.01	-0.613<0.01	-0.055 0.772	-0.438<0.05
RF: Role Functioning	-0.707<0.01	-0.575<0.01	-0.255 0.174	-0.490<0.01
EF: Emotional Functioning	-0.714<0.01	-0.502<0.01	-0.098 0.608	-0.144 0.448
CF: Cognitive Functioning	0.229 0.224	0.250 0.182	-0.149 0.432	-0.377<0.05
SF: Social Functioning	-0.652<0.01	-0.612<0.01	0.028 0.885	0.047 0.806
FA: Fatigue	-0.024 0.900	0.336 0.069	-0.300 0.107	-0.24 0.901
NV: Nausea and Vomiting	0.728<0.01	0.510<0.01	-0.138 0.475	-0.202 0.292
PA: Pain	0.406<0.05	0.406<0.05	-0.019 0.922	-0.084 0.801
DY: Dyspnea	-0.002 0.992	0.001 1.000	-0.173 0.361	-0.139 0.463
SL: sleep disturbance	0.008 0.968	-0.093 0.627	-0.184 0.330	-0.316 0.089
AP: Loss of appetite	-0.313 0.093	-0.005 0.979	-0.092 0.627	0.437<0.05
CO: Constipation	-0.083 0.662	-0.118 0.535	-0.173 0.359	-0.332 0.073
DI: Diarrhea	0.367<0.05	0.368<0.05	0.151 0.425	-0.201 0.286
FI: Financial Difficulties	-0.324 0.080	-0.048 0.800	0.089 0.641	0.442<0.05

r: Spearman Correlation Test. first row: r, second row: p

Discussion

In the patients with MPN, arterial and venous thrombotic complications as well as complications such as progression to AML shorten lifetime [10]. But some disease-based or treatment-related symptoms also impair quality of life of this patient group whose life expectancy reduces. In a study assessing the quality of life of 699 patients diagnosed with MPN, 90% of the patients had symptoms related to the disease. Even in the patients with mild symptoms, impairment was observed in quality of life. In the patients receiving treatment, the quality of life of the patients enhanced with decreasing symptoms [11].

The most frequent symptom in MPN patients is fatigue. Hydroxyurea, anagrelide and interferon given especially for cytoreductive treatment are observed due to alpha usage [12, 13]. In their study, Mesa et al. [14], examined 1179 MPN cases and determined that fatigue was the most frequent symptom determined at the time of diagnosis in 80.7% of the patients. And the other symptoms included itching (53%), night sweating (50%), bone pain (44%), fever (14%), and weight loss (13%). One point drawing attention in this study was that all the symptoms apart from bone pain were observed

more frequently in PV patients compared to ET patients [14].

The studies comparing the symptoms and quality of life between MPN subgroups have also been reported. Also, in their study, Abellsson et al. [6], examined 179 cases diagnosed with MPN using EORTC-QLQC30 and determined that fatigue, inactivity, dizziness, coughing, itching and depression scores were higher in PV patients compared to ET patients. Total QoL score was determined to be lower [15]. In the present study, EORTC QLQ-C30 symptom score for fatigue was higher in ET patients compared to PV patients.

In hematological malignancies, prevalences of anxiety and depression increased. In the present study, no statistically significant difference was determined between ET and PV groups in terms of HADS-D subscale, higher scores were determined in PV group compared to ET group in HADS-A subscale. The fact that PV and ET groups have similar ECOG and Karnofsky scores show that the difference in anxiety score is independent of the patients' performance status. In the literature, there are also other studies researching the anxiety and depression prevalence in MPN patients. It was investigated in a multi-centered study

investigating the prevalence of anxiety and depression in 2029 cases with Philadelphia-negative MPN, the prevalence of anxiety was 21%, the prevalence of depression was 12% and prevalence of anxiety and depression co-occurrence was 8%. In the subgroup analyses, the prevalences of anxiety and depression were 23% and 13%, respectively, in ET and 19% and 12%, respectively, in PV [15]. The prevalence rates reported by Scherber et al. [16] in patients with MPN were 18% for anxiety and 12% for depression. There was no statistically significant difference between ET and PV subgroups [16].

HADS-D score 6.1 and HADS-A 8.3 were found in a study using the EORTC QLQ-C30 scale in patients diagnosed with chronic phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) which another group of myeloproliferative neoplasia. These results are lower than the PV and ET groups in our study. However, to investigate the cause of this difference, results comparing CML, ET and PV patients are not reported in the literature [17].

In conclusion, the symptoms and anxiety observed in MPN patients cause a decrease in quality of life. In the present study, EORTC QLQ-C30 and HADS subscales and ET and PV patients' the general quality of life, functional and symptom scores and depression levels were similar. However, there were differences between the groups in terms of the physical scores of life quality, in the subscales related to symptom scores and anxiety levels. Anxiety level was higher in PV patients.

Conflict of interest: There is no conflict of interest among authors.

References

- Kozan S, Güran Ş, Bahçe M, et al. JAK2 V617F mutation in cases with chronic myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndrome. *Gulhane Med J* 2009;51:137-140.
- Abdulkarim K, Johansson P, Kutti J, et al. AML transformation in 56 patients with Ph- MPD in two well defined populations. *Eur J Haematol* 2009;82:106-111. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01163.x>
- Tran JQD, Pedersen OH, Larsen ML, et al. Platelet microRNA expression and association with platelet maturity and function in patients with essential thrombocythemia. *Platelets* 2019;1-8. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1636019>
- Sellick SM, Crooks DL. Depression and cancer: an appraisal of the literature for prevalence, detection and practice guideline development for psychological interventions. *Psycho-Oncology* 1999;8:315-333. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1611\(199907/08\)8:4<315::AID-PON391>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1611(199907/08)8:4<315::AID-PON391>3.0.CO;2-G)
- Johansson P, Mesa R, Scherber R, et al. Association between quality of life and clinical parameters in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2012;53:441-444. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.619608>
- Abelsson J, Andréasson B, Samuelsson J, et al. Patients with polycythemia vera have worst impairment of quality of life among patients with newly diagnosed myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2226-2230. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.766732>
- Çeltek NY, Okan İ. Palyatif bakımda hasta değerlendirmesi ve skalalar. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* 2016;8:6-10.
- Çalışkan T, Duran S, Karadaş A, Tekir Ö. Kanser hastalarının yaşam kalitesi ve sosyal destek düzeylerinin değerlendirilmesi. *KÜ Tıp Fak Derg* 2015;17:27-36. <https://doi.org/10.24938/kutfd.124910>
- Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Derg* 1997;8:280-287.
- Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates and prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 2006;81:159-166. <https://doi.org/10.4065/81.2.159>
- Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol* 2017;96:1653-1665. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3082-y>
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043800>
- Merup M, Aberg W, Löfvenberg E, et al. Symptoms, symptom distress and health-related quality of life in patients with polycythaemia vera or essential thrombocythaemia during treatment with interferon-alpha. *Acta Oncol* 2002;41:50-55. <https://doi.org/10.1080/028418602317314064>
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68-76. <https://doi.org/10.1002/cncr.22365>

15. Brochmann N, Flachs EM, Rottmann N, et al. Anxiety and depression in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: a nationwide population-based survey in Denmark. *Clinical Epidemiology* 2019;11:23-33.
16. Scherber RM, Kosiorek HE, Senyak Z, et al. Comprehensively understanding fatigue in patients with myeloproliferative neoplasms. *Cancer* 2016;122:477-485. <https://doi.org/10.1002/cncr.29753>
17. Ugur MC, Kutbay YB, Kaya OO, Ceylan C. Assessment of Quality of Life of Chronic Myeloid Leukemia Patients by Using the EORTC QLQ-C30 Turk J Hematol 2017;34:184-199. <https://doi.org/10.4274/tjh.2016.0409>

Limitations of the study

The study was designed to evaluate the relationship between depression and anxiety levels of ET and PV patients and QOL, and healthy controls were not included in the study. In addition, due to the low number of patients, subgroup analyzes could not be performed.

Ethics committee approval: Tepecik Training and Research Hospital Local Ethics Committee (decision date: 26.08.2016, decision number: 8).

Contributions of the authors to the article: A.P. and C.C. constructed the main idea and hypothesis of the study. A.P., S.V.P. and C.C. developed the theory and edited the material method section. A.P., C.C., M.U. and H.Y. evaluated the of the data in the findings section. Discussion section of the article A.P., S.V.P., C.C. and H.Y. written by. A.P. C.C. and S.V.P reviewed the final article, made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Prevalence and associated factors of pinguecula in western Turkey

Batı Türkiye'de pinguekula prevalansı ve ilişkili faktörler

Hüseyin Dundar, Can Kocasarac

Gönderilme tarihi: 16.03.2020

Kabul tarihi: 01.09.2020

Abstract

Purpose: This study aimed to describe the prevalence and factors associated with pinguecula in the western part of Turkey.

Materials and methods: The study included 1443 participants over the age of 20 between January 2018 and October 2019. The presence of pinguecula on slit lamp examination was recorded. A structured questionnaire which includes basic demographic data, occupational activity, educational level, alcohol consumption and smoking, dry eye questionnaire and systemic disorders such as diabetes or hypertension was applied.

Results: The prevalence of pinguecula was 52.5%. Pinguecula prevalence was higher in males (58.4%) than females (46.8%). The prevalence of pinguecula significantly increased with age ($p<0.001$). Outdoor working, more than 2 hours of sun exposure and decreased tear break-up time (TBUT) values increase the prevalence rate of pinguecula. The pinguecula prevalence decreases as the level of education increases.

Conclusion: The prevalence of pinguecula was detected in 52.5% of the population aged ≥ 20 years and this is the first study which investigates the prevalence of pinguecula in Turkey. Age, gender, duration of sun exposure, TBUT values and education level are found to be related to the pinguecula prevalence. We also found that pinguecula causes lower TBUT scores due to instability of tear film despite normal tear film secretion and volume.

Key words: Pinguecula, prevalence, Turkey.

Dundar H, Kocasarac C. Prevalence and associated factors of pinguecula in western Turkey. Pam Med J 2020;13:795-802.

Özet

Amaç: Bu çalışmada Türkiye'nin batı bölgesindeki pinguekula prevalansı ve ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2018 ile Ekim 2019 tarihleri arasında 20 yaş üstü 1443 katılımcı dahil edildi. Biomikroskopik muayene ile pinguekula varlığı ve lokalizasyonu kaydedildi. Temel demografik verileri, mesleki aktivite, eğitim düzeyi, alkol tüketimi ve sigara kullanımı, kuru göz anketi ve diyabet veya hipertansiyon gibi sistemik bozuklukları sorgulayan bir anket uygulandı.

Bulgular: Pinguekula prevalansı %52,5 olarak tespit edildi. Pinguekula prevalansı erkeklerde (%58,4) kadınlardan (%46,8) daha yüksekti. Pinguekula prevalansında yaşla birlikte anlamlı derecede artış saptandı ($p<0,001$). Dış mekânda çalışma, 2 saatten fazla güneşe maruz kalma ve azalmış gözyaşı parçalanma süresi (TBUT) değerleri ile pinguekula prevalansının arttığı tespit edildi. Pinguekula prevalansının eğitim seviyesi arttıkça azaldığı belirlendi.

Sonuç: Bu çalışma Türkiye'de pinguekula prevalansını araştıran ilk çalışma olup 20 yaş üzeri populasyonda pinguekula prevalansını %52,5 olarak tespit ettik. Yaş, cinsiyet, güneşe maruz kalma süresi, TBUT değerleri ve eğitim düzeyi pinguekula prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca pinguekulalı hastalarda normal gözyaşı salgılanması ve hacmine rağmen gözyaşı film bozukluğuna yol açtığını tespit ettik.

Anahtar kelimeler: Pinguekula, prevalans, Türkiye.

Dundar H, Kocasarac C. Batı Türkiye'de pinguekula prevalansı ve ilişkili faktörler. Pam Tıp Derg 2020;13:795-802.

Introduction

Pinguecula is a fibrous, yellowish, slightly elevated, fleshy degenerative thickening of the bulbar conjunctiva close to the cornea. Pinguecula develops as a result of an alteration of connective tissue, where stromal collagen is replaced with thicker fibers [1-5]. Albeit pinguecula resembles lipid deposition, histopathological studies show that it consists of basophilic, degenerate, subepithelial tissue similar to pterygium [6].

Pinguecula is usually asymptomatic, but sometimes causes ocular irritation, foreign body sensation and often a cosmetic effect that is the main concern of patients. Pinguecula can be frustrating because there is no effective medical or surgical treatment. Albeit there is limited report on the prevalence of pinguecula, current results show a high prevalence; in some regions it is reported to be as high as 70% [7, 8].

The etiology and pathogenesis of this common degenerative disease in the conjunctiva is still unclear. There are many risk factors for the development of pinguecula including age, UV radiation [9-12], high cholesterol metabolism [13], exposure to dust [14], elastotic degeneration [15], alcohol intake [9] and dry eye [3]. To our knowledge, this is the first study which investigates the prevalence of pinguecula in Turkey. Hereby, we present the prevalence of pinguecula, and its relationship with systemic and ocular diseases and lifestyle factors.

Materials and methods

This study was approved by the ethics committee of Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University (protocol number/date; 2018/16-31/28.06.2018) and conformed to the Declaration of Helsinki and received participants' approval. We certify that all applicable institutional and governmental regulations concerning the ethical use of human volunteers were followed during this research. Written informed consent was obtained from all the eligible subjects.

This study was performed in Izmir that is located in 38 degrees north of the equator. Izmir, a province in the western part of the Republic of Turkey, is bordering the Aegean Sea. Between January 2018 and October 2019, 1443 patients over 20 years of age who agreed to participate in the study were included.

A structured questionnaire which includes basic demographic data, occupational activity, educational level, alcohol consumption and smoking, dry eye questionnaire and systemic disorders such as diabetes or hypertension was administered. All subjects were successively evaluated by an ophthalmologist (HD). The diagnosis of pinguecula was made when the typical yellowish lesion that forms on the nasal or temporal conjunctiva was present. Particular attention was paid to pterygium, pseudopterygium and conjunctival neoplasm, which can be confused with pinguecula.

Occupational activity was evaluated on the basis of average daytime sun exposure experienced. Participants were grouped as predominantly outdoor workers or indoor workers. Occupations where most of the day are spent in outdoor light are classified as outdoor work. Indoor workers were those who spent most of the day indoors such as office, hospital. Participants were also divided into two groups according to whether the exposure to daily sunlight was more than 2 hours [16]. The level of education was categorized into the stages of illiterate, primary school education, high school education and university.

The ocular examinations were performed at the same location by the same ophthalmologist (HD) using the same instruments. A comprehensive anterior segment examination was performed under a slit lamp microscope. The diagnosis of pinguecula was made when the typical lesion was present. For tear breakup time (TBUT), Standard 1 mg sodium Paper strips containing fluorescein (Fluorets, Smith Nephew) were used. The patient was asked to open and close his eyes several times, allowing the fluorescein to spread smoothly into the tear film layer. The time interval between the last blink and the appearance of the first corneal dark spot was determined. This measurement is repeated three times and the average value was recorded. For Schirmer I test, tear flow was measured with filter paper Schirmer test strip for 5-minutes without anesthetic in both eyes.

Statistical analysis

For calculating the 95% confidence intervals (CI), the cluster sampling design effect was considered. We used the multiple logistic

regression test to examine the association of pinguecula with age, gender and smoking. The Chi-square test was used to study the association between pinguecula and work place (indoor vs. outdoor) and education level. SPSS version 22.0 for windows (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used. The level of significance was set at $p < 0.05$ for all analyses.

Results

In this study, 726 (50.3%) of 1443 participants were female. The prevalence of pinguecula was 52.5% (95% CI 49.5-55.5%). There were 759 persons with either unilateral (n:103, 13.5%) or bilateral (n:656, 86.5%) pinguecula. Pinguecula more frequently located to nasal conjunctiva (83.7%). In 26.7% of the eyes, pinguecula located on both nasal and temporal conjunctiva.

Pinguecula prevalence increased significantly with age ($p < 0.001$) and was higher in males (58.4%) than females (46.8%) (OR 1.59, 95% CI 1.29-1.96) (Table 1). Comparisons between age subgroups are presented in Table 2, indicating that the highest prevalence was found in participants aged 60-69 years.

About half of the participants (791/1443, 54.8%) were either illiterate or only completed primary school. Higher educational level was a protective factor for pinguecula (OR 0.57, 95% CI 0.38-0.91). 28.2% of our patients were office workers and 48.6% of our patients were involved in jobs in which they were exposed to sunlight more than 2 hours a day (Table 1). Pinguecula prevalence was less in indoor workers such as office workers in comparison to outdoor workers (OR 0.20, 95% CI 0.13-0.29). Among all the patients, the ones that exposure direct sunlight more than two hours daily (727/1443, 50.3%) are most likely to have pinguecula (OR 4.03, 95% CI 3.22-5.05). Table 1 shows the detailed demographic characteristics of our cases.

OSDI score was higher in participants with pinguecula (18.87 ± 17.0) than participants without pinguecula (8.8 ± 10.6) ($p < 0.000$) but no association was found ST 1 ($p = 0.996$). Pinguecula prevalence was higher in patients with low TBUT measurements ($p = 0.001$) (Table 1).

There was no association between alcohol consumption, smoking, diabetes mellitus, hypertension and pinguecula prevalence (Table 1).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study which is investigating the prevalence of pinguecula in Turkey. We conducted this study in Izmir (Western part of Turkey) that is located in 38 degrees north of the equator. In this study, pinguecula was detected in 52.5% of the population aged ≥ 20 years. Studies on this subject are rare and many are summarized in Table 3. According to the previous studies, the prevalence of pinguecula varies highly around the world, ranging from 6.2-90% [9-12, 16-19]. Possible reasons for this variable results might be due to different age ranges of the studies, different ethnic backgrounds, different smoking and alcohol use habits, and different environmental factors such as latitude of the study regions.

Age has been shown to have strong correlation with pinguecula formation by many studies [9-12, 16-19] (Table 3). On the contrary to these studies, Asokon et al. [11] reported that increasing age was not associated with the prevalence of pinguecula. Their study participants were over 40 years of age and the prevalence of pinguecula was higher in the 50-59 age group. They suggested that a pinguecula can develop into a pterygium and this could be the reason for the decreased prevalence of pinguecula with age. In the current study, our participants were over 20 years of age, and the prevalence of pinguecula increased with age until 6th decade. There was a significant decrease in pinguecula prevalence after 7th decade supporting the hypothesis of Asokon et al. [11] Additionally, E Viso et al. [9] reported that the prevalence of pinguecula stabilized after the age of 60 years in women and after the age of 70 years in men in contrast to the prevalence of pterygium that was highest in persons aged > 80 years. In agreement with previous studies, we thought that the reason for decreased pinguecula prevalence after 6th decade is due to possible progression of pinguecula to pterygium.

Table 1. Demographic and clinical profile of the patients

	Pinguecula n (%)	Non-pinguecula n (%)	OR (%95 CI)	p value
Gender				0.001
Female	340 (46.8)	386 (53.2)	Ref	
Male	419 (58.4)	298 (41.6)	1.59 (1.29-1.96)	
Working outdoors				0.001
Daily sunlight exposure <2 hours	310 (43.3)	406 (56.7)	Ref	
Daily sunlight exposure >2 hours	549 (75.5)	178 (24.5)	4.03 (3.22-5.05)	
Smoking habits				0.993
Non-smokers	250 (52.9)	222 (47.1)	Ref	
Ex-smokers	223 (52.6)	201 (47.4)	0.98 (0.75-1.28)	
Smokers	286 (52.7)	256 (47.3)	0.99 (0.77-1.27)	
Alcohol intake				0.982
Abstains	589 (53.5)	528 (46.5)	Ref	
1-14 units/week	159 (52.1)	146 (47.9)	0.97 (0.75-1.25)	
>14 units/ week	11 (52.4)	10 (47.6)	0.98 (0.41-2.34)	
Diabetes				0.560
No	658 (52.3)	600 (47.7)	Ref	
Yes	101 (54.6)	84 (45.4)	1.09 (0.80-1.49)	
Hypertension				0.299
No	559 (51.8)	520 (48.2)	Ref	
Yes	200 (54.9)	164 (45.1)	1.13 (0.89-1.44)	
Schirmer test 1				0.996
Schirmer <5 mm	118 (52.6)	106 (47.4)	Ref	
Schirmer 5-10 mm	301 (52.7)	270(47.3)	1.00 (0.73-1.36)	
Schirmer > 10 mm	340 (52.4)	308 (47.6)	0.99 (0.73-1.34)	
TBUT				0.001
TBUT >10 seconds	299 (46.4)	345 (53.6)	Ref	
TBUT 5-10 seconds	355 (54.6)	295 (45.4)	1.38 (1.11-1.72)	
TBUT<5 seconds	105 (70.4)	44 (29.6)	2.75 (1.87-4.04)	

Abbreviations: n; number of patients; CI, confidence interval; OR, odds ratio; TBUT, tear film break-up time test *Chi square test

Table 2. Pinguecula prevalence by age

	Pinguecula n (%)	Non-pinguecula n (%)	OR (%95 CI)
All patient	759 (52.5)	684 (47.5)	
20-29 years	57(27.5)	150 (72.5)	Ref
30-39 years	84 (40.0)	126 (60.0)	1.75 (1.16-2.64)
40-49 years	118 (51.8)	110 (42.2)	2.82 (1.89-4.21)
50-59 years	139 (57.9)	101 (42.1)	3.62 (2.43-5.39)
60-69 years	162 (64.8)	88(35.2)	4.84 (3.24-7.23)
70-79 years	129 (63.2)	75(36.8)	4.52 (2.98-6.86)
≥80 years	70 (51.0)	67 (49.0)	2.74 (1.74-4.32)
P value	p<0.001		

Abbreviations: n, number of patients; CI, confidence interval; OR, odds ratio; *Chi square

Table 3. Prevalence of pinguecula and associated factors according to countries

Study	Country	Sample (n)	Age	Pinguecula (%)	Age	Male Sex	Associated Sunlight UV	Factors Level of education	Smoking	Alcohol
Viso et al. ⁹	Spain	619	≥40	47.9%	S	S	S	S	NS	S
Rezvan et al. ¹⁰	Iran	5190	40-64	61.0%	S	S	S	S	S	NS
Asakon et al. ¹¹	India	3924	≥40	16.2%	NS	NS	S	NS	S	NS
Fotouhi et al. ¹²	Iran	4565	≥1	22.5%	S	S	NS	NS	NS	NS
Le Q et al. ¹⁶	China	959	≥50	75.5%	S	S	S	S	NS	NS
Norm ¹⁷	Jordan	127	≥10	90.0%	S	NS	S	NM	NM	NM
This study	Turkey	1443	≥20	52.5%	S	S	S	S	NS	NS

S, significant; NS, not significant; NM, not mentioned

Rural residence has been shown to be strongly associated with the development of pinguecula [11, 16], since residents living in rural areas mainly undertake outdoor occupational activities, meaning far more sunlight exposure. UV radiation cause ocular surface irregularities by increasing the level of p53, proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinase [17]. And a dose-response relationship between UV radiation and pinguecula has been demonstrated [9, 16]. We found that the prevalence of pinguecula was higher in participants who spend more than 2 hours outside per day. Participants who have outdoor occupational activity were also found to have a higher prevalence. These results are supporting the previous studies which supported the association between UV exposure and pinguecula formation [9-11, 16-20].

In this study, the prevalence of pinguecula according to gender was higher in men similar to previous studies [7-12]. We think this is a result of UV exposure difference between the genders in our study.

There are controversial results regarding to education level effects on pinguecula development. In some studies, it was found that the level of education was not associated with pinguecula development. In our study we found that a higher level of education is a protective factor for the development of pinguecula. The reason for this result might be that people with higher education tend to work indoors and are less exposed to UV light, thus less affected by pinguecula.

In some studies, it has been found that alcohol use and smoking have a significant effect on the prevalence of pinguecula [9, 10]. They suggested the increased oxidative stress related to alcohol intake and smoking might favor the degenerative changes associated with pinguecula formation. Nevertheless, Le Q et al. [16] reported that alcohol intake and smoking were not associated with pinguecula formation in accordance with our study.

The relationship between blepharitis, pseudoexfoliation, and meibomian gland dysfunction that makes ocular surface pathologies and disrupts the tear film functions and systematic diseases such as diabetes mellitus and high blood pressure levels were

researched and studied on many articles but there is no evidence found to increase the prevalence of the pinguecula. We also studied the relationship between hypertension and diabetes mellitus on our investigation and we found no correspondence, neither.

In previous studies, it has been suggested that surface elevation and irregularity due to pinguecula cause tear film instability and a shorter TBUT score [3, 5, 16, 21, 22]. Schirmer test results are more controversial. Although there are more studies showing that schirmer test results do not differ in patients with pinguecula [3, 5, 21, 23], there are also studies showing a significant decrease in schirmer test results [22]. However, authors attributed this decreased ST results to the possible inflammation in the eyes with pinguecula [22]. Reduced blink reflex, irregular ocular surface formation and decreased mucus secretion may cause shorter TBUT. Also squamous metaplasia on the surface of the pinguecula may disrupt the stability of the tear film. Squamous metaplasia is common in dry eye disease. It is not clear whether pinguecula disrupts tear film stability and cause dry eye disease or dry eye disease induce formation of pinguecula.

ST results are an indicator of tear film secretion and volume. In our study, schirmer test results did not differ in patients with pinguecula. In previous studies, it has been reported that pinguecula causes ocular surface irregularity and this irregularity disrupts the tear film stability despite normal tear film secretion and volume. Similar to previous studies, we found that pinguecula causes lower TBUT scores due to instability of tear film despite normal tear film secretion and volume [5, 23]. In agreement with previous studies, we found that the prevalence of pinguecula was higher in participants with lower TBUT scores. In our study, schirmer test results did not differ in patients with pinguecula.

Pinguecula may cause itching, burning and foreign body sensation similar to dry eye disease [22]. Ocular Surface Disease Index (OSDI) is a subjective survey which evaluates participants in terms of dry eye disease symptoms [16, 21]. We found that OSDI scores are higher in patients with pinguecula similar to previous. Since this is a cross-sectional study, it is not possible to make a deduction regarding to the relationship with tear film functions and

pinguecula. Longitudinal studies are needed to understand if tear film abnormalities are the precursor or the result of pinguecula.

An important limitation of this study is that we did not ask our participants if they had moved to Aegean region from another region. Izmir is a coastal city. Some of our participants might have migrated from other parts of Turkey which have different characteristics such as being a rural or mountainous area. Therefore, it is not possible to make a comment on whether these features have an impact on pinguecula prevalence. Another limitation of the study is that it is a hospital-based study that may prevent us from obtaining a representative sample of the population.

In conclusion, the prevalence of pinguecula was determined to be 52.5% in Izmir, an urban coastal area located in the western part of Turkey. The prevalence of pinguecula increases with age. Male gender and long term exposure to sun were found to be risk factors for pinguecula formation. We also found that pinguecula causes lower TBUT scores due to instability of tear film despite normal tear film secretion and volume. The effects of smoking habits, alcohol intake and dry eye disease on pinguecula formation needs further studies.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Taub MB. Ocular effects of ultraviolet radiation. *Optometry Today* 2004;44:34-38. http://www.optometry.co.uk/files/862d3760089d64ef0197535e41f02fa6_taub20040618.pdf. Accessed 29 October 2005
2. Mimura T, Usui T, Obata H, et al. Severity and determinants of pinguecula in a hospital-based population. *Eye Contact Lens* 2011;37:31-35. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e3181f91f2f>
3. Oguz H, Karadede S, Bitiren M, Gürlür B, Çakmak M. Tear functions in patients with pinguecula. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:262-265. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2001.790310.x>
4. Soliman W, Mohamed TA. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography assessment of pterygium and pinguecula. *Acta Ophthalmol* 2012;90:461-465. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01994.x>
5. Dong N, Li W, Lin H, et al. Abnormal epithelial differentiation and tear film alteration in pinguecula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2710-2715. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2905>
6. Jaros PA, DeLuise VP. Pingueculae and pterygia. *Surv Ophthalmol* 1988;33:41-49. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(88\)90071-9](https://doi.org/10.1016/0039-6257(88)90071-9)
7. Panchapakesan J, Hourihan F, Mitchell P. Prevalence of pterygium and pinguecula: the Blue Mountains Eye Study. *Aust NZJ Ophthalmol* 1998;26:2-5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1998.tb01362.x>
8. Pham TQ, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Pterygium/pinguecula and the five-year incidence of age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:536-537. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.08.070>
9. Viso E, Gude F, Rodríguez Ares MT. Prevalence of pinguecula and pterygium in a general population in Spain. *Eye (Lond)* 2011;25:350-357. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.204>
10. Rezvan F, Hashemi H, Emamian MH, et al. The prevalence and determinants of pterygium and pinguecula in an urban population in Shahroud, Iran. *Acta Med Iran* 2012;50:689-696.
11. Asokan R, Venkatasubbu RS, Velumuri L, Lingam V, George R. Prevalence and associated factors for pterygium and pinguecula in a South Indian population. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32:39-44. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00882.x>
12. Fotouhi A, Hashemi H, Khabazkhoob M, Mohammed K. Prevalence and risk factors of pterygium and pinguecula: the Tehran Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23:1125-1129. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.200>
13. Peiretti E, Dessì S, Putzolu M, Fosarello M. Hyperexpression of low-density lipoprotein receptors and hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A-reductase in human pinguecula and primary pterygium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3982-3985. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0176>
14. Nakaishi H, Yamamoto M, Ishida M, Someya I, Yamada Y. Pingueculae and pterygia in motorcycle policemen. *Ind Health* 1997;35:325-329. <https://doi.org/10.2486/indhealth.35.325>
15. Li ZY, Wallace RN, Streeten BW, Kuntz BL, Dark AJ. Elastic fiber components and protease inhibitors in pinguecula. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:1573-1585.
16. Le Q, Xiang J, Cui X, Zhou X, Xu J. Prevalence and associated factors of pinguecula in a rural population in Shanghai, Eastern China. *Ophthalmic Epidemiol* 2015;22:130-138. <https://doi.org/10.3109/09286586.2015.1012269>
17. Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens* 2011;37:214-224. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e318223394e>

18. Norn MS. Prevalence of pinguecula in Greenland and in Copenhagen, and its relation to pterygium and spheroid degeneration. *Acta Ophthalmol* 1979;57:96-105. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1979.tb06664.x>
19. Lee ET, Russell D, Morris T, Warn A, Kingsley R, Ogola G. Visual impairment and eye abnormalities in Oklahoma Indians. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1699-1704. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.12.1699>
20. Norn MS. Spheroid degeneration, pinguecula, and pterygium among Arabs in the Red Sea territory, Jordan. *Acta Ophthalmol* 1982;60:949-954. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1982.tb00626.x>
21. Dundar H, Kocasarac C. Relationship between contact lens and pinguecula. *Eye Contact Lens* 2019;45:390-393. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000586>
22. Küçük E, Yılmaz U, Zor KR. Corneal epithelial damage and impaired tear functions in patients with inflamed pinguecula. *J Ophthalmol* 2018;2018:2474173. <https://doi.org/10.1155/2018/2474173>
23. Balogun MM, Ashaye AO, Ajayi BG, Osuntokun OO. Tear break-up time in eyes with pterygia and pingueculae in Ibadan. *West Afr J Med* 2005;24:162-166. <https://doi.org/10.4314/wajm.v24i2.28189>

Ethics committee approval: This study was approved by the ethics committee of Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University (protocol number/date; 2018/16-31/28.06.2018)

Authorship contributions

Concept: H.D, C.K, Design: H.D, C.K, Data Collection or Processing: H.D, Analysis or Interpretation: H.D, C.K, Literature Search: H.D, C.K, Writing manuscript: H.D.

Pediküllü fleplerdeki skarların flep yaşamına etkileri

The effects of the scars in pedicled flaps on flap survival

Ramazan Hakan Özcan

Gönderilme tarihi: 30.08.2020

Kabul tarihi: 01.09.2020

Özet

Amaç: Skar, doku bütünlüğünün bozulması sonucu yara iyileşme mekanizmalarının devreye girmesiyle meydana gelen ve olduğu bölgede kan akımını olumsuz etkileyen bir patolojidir. Bu çalışmada diğer flep seçeneklerinin başvurulmasına sebep olan, flep planlanacak bölgedeki skarların olumsuz etkilerini ve skarın yönünün değişmesiyle ne gibi farklılıklar olacağı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Çalışmada 24 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratların sırt bölgesinde ortadaki 1cm'lik sağlam deri adasının her iki tarafında 2x6 cm'lik kaudal tabanlı flepler planlandı. İlk 12 ratta transvers skar içeren sol flep transvers skar grubu ve skar içermeyen sağ flep kontrol grubu olarak değerlendirildi. Diğer 12 ratta oblik skar içeren sol flep oblik skar grubu ve skar içermeyen sağ flep kontrol grubu olarak değerlendirildi. Flep araştırması için oluşturulan gruplar 1. Grup kontrol grubu (n=24) 2. Grup transvers skar grubu (n=12) 3. Grup oblik skar grubu (n=12) olarak adlandırıldılar. Sol flep pedikülünde transvers ve oblik skar oluşturulmasını takiben 30. günde kontrol grubunu oluşturan sağ flepler ile çalışma grubunu oluşturan sol flepler eleve edildi ve kaldırıldıkları bölgeye sütüre edildi. 4. günün sonunda ratlara eter ile anestezi ve ötenazi uygulandı. Her iki tarafta canlı kalan flep alanları milimetrik olarak ölçüldü. Skarıda içine alacak şekilde histopatolojik inceleme için çalışma ve kontrol fleplerinden biyopsiler alındı.

Bulgular: Her bir flebin toplam alanı 1200 mm² ve 1000 mm²'dir. Transvers skar içeren ratlarda skarlı fleplerde nekroz olan flep alanı ortalaması %80,8 iken skarsız fleplerde bu oran %57,6 olarak bulundu. Oblik skar içeren ratlarda skar grubunda nekroza uğrayan flep alanı ortalaması %83,9 iken skarsız kontrol grubunda %63,3 tür. Histopatolojik bulgu olarak skarsız kontrol grubunda normal yapıda epidermis ve dermiş komponentleri görülürken her iki skar grubunda da epidermis ve dermiste atrofi, adneksiyal yapıların kaybı, retiküler dermisi tutan fibrozis görüldü.

Sonuç: Skar random flep canlılığını olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Skar yönü nekroz oranını değiştirmemiştir. Skar distalinde kalan bir deri flebinin normalde yaşaması gereken kısmının ancak yarısının yaşayabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Flep, nekroz, pedikül, skar.

Özcan RH. Pediküllü fleplerdeki skarların flep yaşamına etkileri. Pam Tıp Derg 2020;13:803-812.

Abstract

Purpose: Scar is a pathology that occurs when the wound healing mechanisms take action as a result of the deterioration of tissue integrity and that adversely affects the blood flow in the region where it occurs. In this study, we investigated the negative effects of the existing scars in the area of scheduled flap, which led to the consideration of other flap options, and investigated the differences that would arise with the change of the direction of the scar.

Materials and methods: Twenty-four female Wistar Albino rats were used in the study. In the back region of the rats, a 2x6 cm caudal-based flaps were planned on both sides of a 1 cm intact skin island. In the first 12 rats, the left flaps with transverse scar were included in the Group with transverse scar, and the right flaps without scar were included in the control group. In the other 12 rats, the left flaps with an oblique scar were included in the Group with oblique scar and the right flaps without scar were included in the control group.

The groups created for flap investigation were named as follows:

Group 1: The control group (n=24)

Group 2: The group with transverse scar (n=12)

Group 3: The group with oblique scar (n=12)

Following transverse and oblique scar formation in the left flap pedicle, the right flaps forming the control group and the left flaps forming the study group were elevated on the 30th day, and they were sutured in the site where they were elevated. At the end of the 4th day, rats were anesthetized with ether and euthanized. The surviving flap areas on both sides were measured in millimeters. Biopsies including the scars were taken from the study and control flaps for histopathological examination.

Results: The total area of each flap was 1200 mm² and 1000mm². While the mean flap area with necrosis in scarred flaps was 80.8% in the rats with transverse scars, this ratio was found as 57.6% in scarless flaps. In

the rats with oblique scar, the mean flap area with necrosis was 83.9% in the scar group whereas it was 63.3% in scarless control group. As histopathological findings; while epidermis and dermis components in normal structure were seen in the scarless control group, atrophy in epidermis and dermis, loss of adnexal structures, and fibrosis involving reticular dermis were seen in both scar groups.

Conclusion: Scar is a factor that negatively affects the random flap viability. The direction of the scar did not change the necrosis rate. It has been concluded that only half of a skin flap, which is normally expected to survive, could survive in the distal region of a scar.

Key words: Flap, necrosis, pedicle, scar.

Ozcan RH. The effects of the scars in pedicled flaps on flap survival. Pam Med J 2020;13:803-812.

Giriş

Yara ve yara iyileşmesi konusu yüzyıllar boyu hekimlerin temel uğraş alanlarından birisini oluşturmuştur. Özellikle geniş defektli alanların örtülmesinde karşılaşılan problemler, hekimlerin bu konuda daha fazla araştırmacı kimliğe bürünmesine yol açmış ve bunun doğal sonucu olarak Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi bilimi doğmuştur [1-7].

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi'nin tarihsel gelişiminde, defekt onarımı için gerekli dokusal desteğin sağlanmasında değişik teknikler ortaya çıkmıştır. Bu teknikleri basitten komplekse doğru sıralayacak olursak, primer sütür, greft ve flep ile onarımdır [1-6].

İnsan vücudunun anatomik olarak ikinci kez keşfi flep cerrahisi sayesinde olmuştur. Flep cerrahisi günümüze kadar çok çeşitli aşamalar kaydetmiştir [1, 6, 8, 9]. Random deri flepleri ile başlayan flep cerrahisi daha sonra tanımlanan aksiyal flepler, fasya flepleri, kompozit flepler, prefabrike flepler, venöz flepler ve mikrovasküler serbest doku aktarımları ile en uç noktaya ulaşmıştır.

Dermisi de içine alan tüm kesiler bir skar dokusu bırakarak iyileşirler. Kesinin derinliğine göre derinin kan desteğini sağlayan dermal, subdermal pleksus ve direk kutanöz damarların devamlılığı bozulur. Kesi bölgesinin doku bütünlüğünün sağlanmasından sonra neovaskülarizasyonla yeniden damarlanma meydana gelir. Fakat skar dokusunun perfüzyonu hiçbir zaman skarsız olduğu dönemdeki seviyesine ulaşamaz.

Flep cerrahisindeki baş döndürücü gelişmelerin ortaya çıkmasından önce uzak alanlardaki defektleri kapatmak için tüp flepler başarı ile kullanılmıştır [9, 10]. Tüp fleplerin en önemli özelliği 2. ve 3. evrelerinde bir skar

tabanlı flep olarak kullanılıyor olmalarıdır. Genellikle 1/2 en/boy oranında planlanan bu flepler iki paralel insizyon ve subdermal elevasyon yapılarak flep hem dley edilir hemde tüp haline getirilir. Altı haftalık maturasyon döneminden sonra tüp fleplerin bir ucu kesilerek taşıyıcı alana (genellikle el bileğinin radial kısmı) sütüre edilir. Flep bu aşamadan sonra hem verici alandan hem de el bileğindeki skar dokusundan beslenmektedir. En az iki buçuk haftalık bekleme döneminden sonra, flebin verici alandaki diğer ucu kesilerek tamamen skarlı pedikülden beslenmeye başlayan flep vücudun herhangi bir bölgesindeki defekte nakledilir.

Random pattern fleplerin herhangi bir besleyici aksiyal damarı olmadığı için pedikül bölgesinde skar olması, flep seçimini zorlaştıran en önemli faktördür. Litaratür araştırıldığında flep pedikülündeki skarların flep yaşamını ne oranda etkilediğini ve skarın yönünün bir etkisi olup olmadığını gösteren yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada, özellikle renk ve doku uyumu açısından defekte komşu alanlardan hazırlanacak fleplerin üzerindeki skarların olumsuz etkilerini ve skar yönünün değişmesiyle ne gibi farklılıklar olacağını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma Şişli Etfal Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği Mikrocerrahi Araştırma Laboratuvarı'nda 2010 yılından önce yapılmıştır. Çalışma için ortalama ağırlıkları 210 gr (180-230) olan 24 adet Wistar-Albino cinsi dişi rat kullanıldı. 20°C sabit ısıda, 12 şer saat gündüz-gece periyodunda tutuldu. Beslenmelerinde standart rat yemi kullanıldı.

1. Grup: Kontrol grubu (n=24)
2. Grup: Transvers skar grubu (n=12)

3. Grup: Oblik skar grubu (n=12)

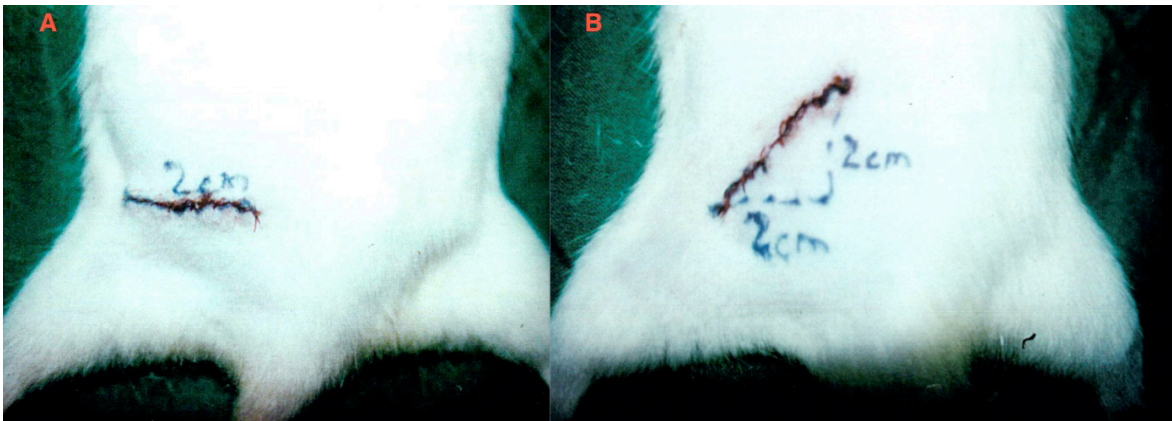
Tüm skar oluşturulması ve fleplerin kaldırılması uygulamaları eter ile inhalasyon anestezisi altında yapıldı. Operasyon bölgeleri her girişim öncesi traşlanıp %10 povidon iyot ile temizlendi. 12 rat içeren 2. grup (transvers skar grubu) flep pedikülünün planlandığı sıçanların sol dorsal kaudal bölgesinde, kuyruk kökünden 3 cm uzakta medial kenarı kolumna vertebralisin 0,5 cm lateralinde olacak şekilde 2 cm uzunluğunda derin muskuler fasyaya kadar ulaşan deri ve pannikulus karnozusu içeren transvers kesi yapılarak dikilip transvers skar grubunun skarları oluşturuldu. Diğer 12 ratı içeren 3. grup (oblik skar grubu) flep pedikülünün planlandığı sıçanların sol dorsal kaudal bölgesinde, 2 cm genişliğinde flep hazırlanmasına olanak sağlayan kuyruk kökünden medial sınırı 5 cm lateral sınırı 3cm uzaklıkta olan transvers hat ile 45°lik açı yapan oblik kesi 2. gruptaki ile aynı derinlikte kesilerek dikilip oblik skar grubunun skarları oluşturuldu (Resim 1). Tüm gruplarda yara maturasyonunun tamamlanması için 30 gün beklendi.

Kontrol grubu: Kontrol grubu olarak her iki gruptaki sıçanların sağ dorsal alanları kullanıldı. Çalışma grubu olarak seçilen ve dorsal sol taraflarda skar oluşturulan sıçanların dorsal sağ taraflarından kontrol flepleri kaldırıldı. Kontrol flepleri skar oluşturulmasından 30 gün sonra, yara maturasyonunun tamamlanmasını takiben skarlı flepler ile birlikte, aynı boyutlarda kaldırıldı. Fleplerin tabandan beslenmesini engellemek için tabana steril polietilen örtü yerleştirildi. Flep kaldırıldığı bölgeye 4/0 atravmatik ipek sutureler ile yeniden dikildi.

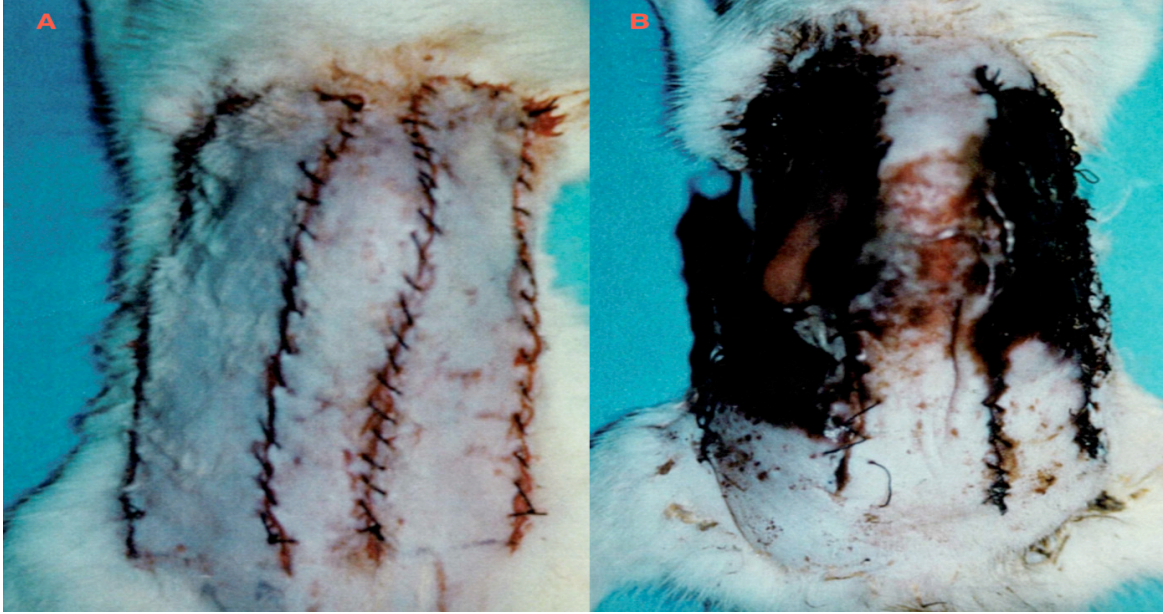
Transvers skar grubu: Otuzuncu günün sonunda denekler eterle inhalasyon anestezisi ile uyutuldu. Önceden oluşturulan skar bulunup işaretlendi. Rat dorsal bölgesinin sol tarafından 2x6 cm boyutlu skar tabanlı flep sağ tarafından aynı boyutta kontrol flebi kaldırıldı. Fleplerin tabandan beslenmesini engelleyecek şekilde derin muskuler fasya üzerine steril polietilen örtü konularak flepler kaldırıldıkları bölgeye 4/0 ipek suture ile dikildi (Resim 2A). Her biri ayrı kafeste tutulan denekler 4. günün sonunda eter ile uyutularak çalışma ve kontrol bölgelerindeki fleplerin canlı kalan flep alanları milimetrik olarak ölçülerek morfometrik inceleme için alanları hesaplandı (Resim 2B). Histopatolojik inceleme için skarıda içine alacak şekilde çalışma ve kontrol fleplerinden biyopsiler alındı.

Oblik skar grubu: Transvers skar grubunda olduğu gibi rat dorsallerinde oblik skarlı bölgeden ve karşı taraftan 2x6 cm'lik flepler kaldırılarak yerlerine dikildi (Resim 3A). Bu grupta da 4. günün sonunda anestezi altında canlı kalan flep alanları hesaplandı ve histopatoloji için numuneler alındı (Resim 3B). Oblik skarlı flebin skar distalinde kalan, yaşayan flep bölümü dikkate alındı (Resim 4 "A"). Kontrol grubu flepte yaşayan tüm flep alanından 200 mm² (oblik skar grubunda dikkate alınmayan skar proksimalindeki üçgen alan) (Resim 4 "B") çıkarılarak değerlendirmeye alınacak alan tesbit edildi.

İstatistik: Çalışma sonucunda, sayısal olarak ifade edilen bulguların istatistiki değerlendirmesi "t testi" ile yapıldı.

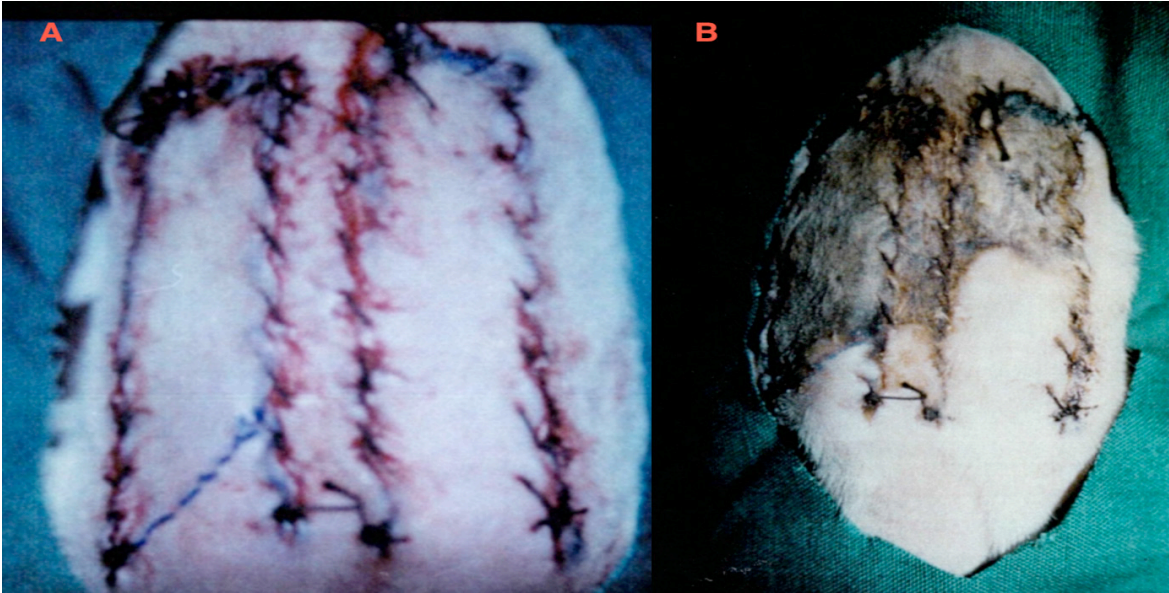


Resim 1. Transvers ve oblik skarın oluşturulup dikilmesi



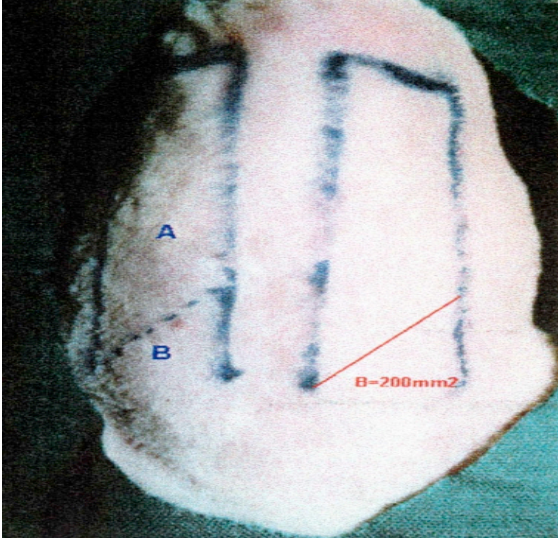
Resim 2A. Transvers skar tabanlı ve kontrol fleplerinin kaldırılıp yerine dikilmiş hali

2B. Postoperatif 4. günde canlı kalan flep alanlarının görüntüsü



Resim 3A. Oblik skar tabanlı ve kontrol fleplerinin kaldırılıp yerine dikilmiş hali

3B. Postoperatif 4. günde canlı kalan flep alanlarının görüntüsü



Resim 4. Oblik skar tabanlı flepte hesaba dahil edilecek(A) ve edilmeyecek(B) flep alanları.

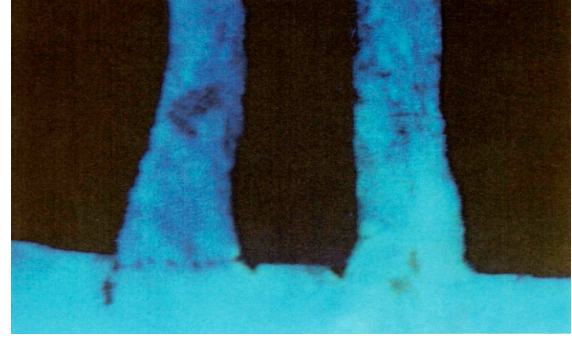
Histopatolojik değerlendirme: Ratlardan alınan biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonuna kondu. Parafin bloklara gömüldü. Mikrotom ile 5 mikron kalınlıkta elde edilen kesitler hematoksilin eosin ile boyanıp ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Bulgular

Transvers skar grubundaki deneklerden 2 tanesi ve oblik skar grubundaki deneklerden 3 tanesi fleplerin kaldırıldığı aşamada kaybedildi. Çalışma transvers skar grubundan 10, oblik skar grubunda 9 denek ile tamamlandı.

Postoperatif 1. günde fleplerin beslenemeyen kısımlarında soğukluk ve siyanozun başladığı görüldü. Postoperatif 2. günde belirlemeye başlayan nekroz sınırlarının 4. günde tam olarak kesinleştiği saptandı.

Transvers skar grubu: Çalışma ve kontrol flepleri eleve edildikten sonra sağ femoral venden girilerek intravenöz flourescein verildi. 5 dakika sonra karanlık odada wood ışığı altında skarlı fleplerde pedikülden distale doğru flourescein boyasının ya hiç geçmediği ya da çok az bir kısmının boyandığı görüldü. Kontrol flebinde ise boyanın pedikülden 2 cm kadar distale ilerlediği gözlemlendi (Resim 5).



Resim 5. Flourescein boyasının skarlı flepte skarlı geçemediğini ve skarsız flepte 2cm kadar boyanmanın görüldüğü resim.

Transvers skar grubunda skarlı ve skarsız taraflarda hazırlanan fleplerin toplam alanları 1200 mm²'dir. Canlı kalan flep alanları ölçülmüş olup Tablo 1'de görülmektedir. Skarlı ve kontrol grubu fleplerde canlı kalan flep alanları karşılaştırıldığında skarlı tarafta yaşayan flep alanı skarsız tarafta yaşayan flep alanının yarısından daha az olmuştur. Skarlı fleplerde ortalama canlı kalan alan 230 mm² iken skarsız fleplerde bu alan 508mm²'dir. Skarlı flep ve skarsız flep ortalamalarının birbirine oranı 0,452'dir. T testi ile yapılan istatistiki değerlendirme sonucu transvers skarlı grup ile skarsız kontrol grubu arasında canlı kalan flep alanları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. $p=0,000862$

Oblik skar grubu: Oblik skar grubunda da flourescein ile yapılan dolaşım testinde transvers skar grubunda olduğu gibi boyanın skar distaline geçmediği ya da çok az geçtiği gözlemlendi. Oblik skar grubunda, skarlı ve skarsız taraflarda hazırlanan fleplerin değerlendirmeye alınan toplam alanları 1000mm²'dir. Canlı kalan flep alanları ölçülmüş olup Tablo 2'de görülmektedir. Skarlı grupta canlı kalan flep alanı ortalaması 160mm² iken skarsız kontrol grubu fleplerin ortalaması 366,6 mm²'dir. Oblik skarlı fleplerde de canlı kalan flep alanı, diğer grupta olduğu gibi skarsız kontrol fleplerinin yarısından az olmuştur. Canlı kalan skarlı flebin skarsız flebe oranı 0,436 dır. Oblik skar grubunda da canlı kalan flep alanlarının skarsız flep alanlarına oranı istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. $p=0,001086$

Tablo 1. Transvers skar grubunda canlı kalan skarlı ve skarsız flep alanları (mm²)

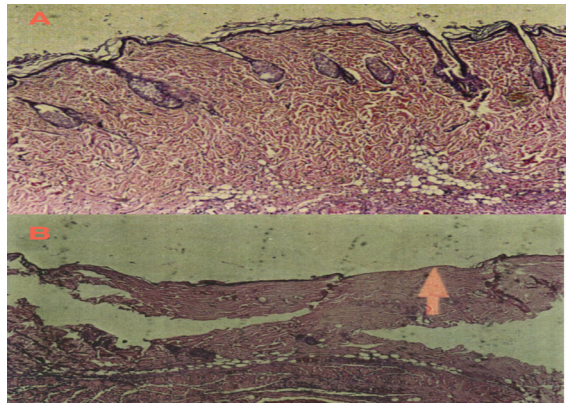
Denek	Skarlı flep(mm ²)	Skarsız flep (mm ²)
1	330	660
2	630	700
3	140	320
4	140	310
5	190	610
6	190	570
7	180	620
8	260	710
9	120	300
10	120	280
Ortalama	230	508

Tablo 2. Oblik skar grubunda canlı kalan skarlı ve skarsız flep alanları (mm²)

Denek	Skarlı flep(mm ²)	Skarsız flep(mm ²)
1	310	540
2	90	230
3	240	240
4	30	350
5	220	430
6	290	490
7	80	210
8	110	280
9	70	530
Ortalama	160	366.6

Transvers skar grubu ile oblik skar grubunda canlı kalan flep alanları karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. $p=0,135648$

Histopatolojik bulgular: Histopatolojik değerlendirmede skarsız flepler ile her iki skarlı grup fleplerin karşılaştırması yapıldı. Skarsız fleplerde normal yapıda dermis ve epidermis komponentleri izlendi (Resim 6A). Transvers skar ve oblik skar grubunun her ikisinde de skar bölgesi ve distalinde kalan alanlarda epidermis ve dermiste incelmeye, tüm retiküler dermisi tutan yoğun fibrozis, adneksiyal yapılarda atrofi gözlemlendi (Resim 6B).



Resim 6A. Skarsız flep; Normal epidermal ve dermal yapılar. Hematoksilen eozin X40
6B. Skarlı flep; Atrofik epidermal ve dermal komponent. Hematoksilen eozin X40

Tartışma

Flep cerrahisinde flep planlanan bölgede bir skarın bulunması, daima cerrahları korkutan ve başka seçenekler aramalarına neden olan bir sorun olmuştur. Özellikle baş ve boyun gibi, doku uyumu nedeniyle çevre doku ile onarımın gerekli olduğu alanlarda skarlar onarımı hayli güç hale getirmektedir.

Literatür araştırmalarımızda, kaynak bulunmakta bir hayli zorlandığımız flep üzerindeki skarların, bazı parametrelere göre flep hayatiyetini değişen oranlarda etkileyeceği hipotezi ile çalışmaya başladık. Bu parametreler, flep aksına göre skarın konumu, skar oluşma zamanı, skarın flepteki boyutu, dley işleminin olumlu etkilerinin olup olmadığı ve farmakolojik ajanların rolü gibi faktörlerdir.

Bir skar oluşumu ile sonuçlanan yara iyileşmesinin incelenmesinde değişik hayvan türleri kullanılmıştır (rat, tavşan, köpek, domuz, vb.). İyileşme süreci bu hayvanlar arasında ve insanlara göre de farklılıklar göstermektedir. Deri anatomisindeki farklılığında bunda rolü vardır. Sıçan, tavşan, köpek gibi deneysel çalışmalarda çokça kullanılan bu hayvanlarda subkütan panniculus carnosus kası mevcuttur ve predominant olarak gevsek bir deriye sahiptirler. Bu hayvanların deri olarak kanlanması panniculus carnosus içerisinde uzanan damarlar ile olmaktadır [11, 12]. İnsana en yakın deri dolaşımına sahip domuzlarda ise muskulokütan perforatörler derinin vasküler kaynağıdır [11].

Doku beslenmesinin araştırıldığı çalışmalarda domuzun daha iyi bir model olmasına rağmen, ucuz maliyet, kolay bakım ve daha kolay müdahale edilebilmesi nedeniyle sıçanlar sık olarak kullanılır [13]. Eter anestezisi kısa cerrahi işlemlerde pratik olmasına karşın kontrolü hayli zordur. Odun talaşı içerisinde beslenen sıçanlarda sıkça gelişen kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bu kontrolü daha da zorlaştırmaktadır. Bu tür ölümlere literatürde de rastlanmaktadır [14]. Bizim deneklerimizden de 5 tanesi ikinci girişim sırasında eter anestezisini tolere edemeyerek kaybedildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Sıçan ve domuz kullanılarak neovaskülarizasyonun incelendiği Tsur'un [15, 16] çalışmasında fleplerde neovaskülarizasyonun başlama süresi hakkında

anlamli bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada, neovaskülarizasyonda flep tabanı dominant olmakla beraber yara kenarlarının da önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Fleplerde neovaskülarizasyonun tabandan olduğu kadar yara kenarlarından da gerçekleştiğinin bilinmesi, skar distalinde kalan flep alanının tam olmasa da belirli bir kısmının yaşayabileceği gerçeğini ortaya koymuştur. Bir flebin skarlı bir alandan beslenmesi ilk olarak düşünülmüş değildir. Aksiyal, fasyokütan ve muskulokütan fleplerin keşfinden önce uzak alanlardan taşınan indirek fleplerde skarlı bir taban kullanılmıştır [10-17]. Bir indirek tüp flep olan, torakoabdominal bölgeden vasküler bir pediküle dayanılarak hazırlanan jump flebini Morgan [18] geniş doku defektlerinin kapatılmasında, Gibrael [19] tarafından boyunun yanık skarı kontraktürlerinde, Kurata diz rekonstrüksiyonunda, Fukuda ise kranial bölgenin rekonstrüksiyonunda başarı ile kullanan otörlerdir. İkinci evrelerinde bir skar tabanını kullanacak olan tüp flepler, ilk aşamada 1:1,5 veya 1:2 oranında planlanarak dley edilmişlerdir. Fleplerin dley ile transferleri arasında geçen optimal sürenin belirlenebilmesi amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır [11, 17, 20, 21]. Kan akımının yönünün insizyondan sonra insizyona paralel olarak değiştiği, önce vazodilatasyon, sonra anjiogenez olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir sıçan çalışmasında delay işleminin neovaskülarizasyona etkisinin 6. haftada en üst düzeye çıktığı ve 30. haftaya kadar sabit bir şekilde devam ettiği ve daha sonra azalmaya başladığı iddia edilmiştir [22]. Myers [4] bir çalışmasında maksimal faydanın sıçanlarda 42, tavşan ve domuzda 7 gün olduğu bildirilmiştir. Dley üzerine yapılan Reinisch [23]'in denerve A-V şant teorisine göre; eğer sempatik innervasyon sağlamsa dley fenomeni etkisizdir. Yukarıda başarılı sonuçlarını verdiğimiz tüp fleplerin bizim çalışmamızdan tek farkı dley işleminin uygulanmış olmasıdır. Çalışmamızda kullanmadığımız dley işleminin, bu örneklerden faydalanarak, skar tabanlı fleplerde canlı kalan flep alanını artıracığı inancındayız.

Flep distalinde oluşan nekrozu önlemek amacıyla birçok farmakolojik ajan denenmiştir. Monteiro [24] oral verilen pentoxifilin sıçanlarda deri fleplerinin survisini %50 oranında artırdığını bildirmiştir. Fakat Chu [25]'nin 1990 yılında tavşanlar üzerinde yaptığı bir araştırma sonucuna göre, pentoxifilin verilen grup ile kontrol grubu arasında flep viyabilitesi

açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Emer [26] ve ark. bir Ca⁺⁺ kanal blokörü olan nifedipin'i sıçan dorsal deri fleplerinde kullanmış ve random deri fleplerinde nekrozun önlenmesinde bir etkisi olmadığını göstermiştir. Domuzlarda deri ve kas-deri fleplerinde kapiller kan akımı üzerine glukokortikoidlerin etkisinin araştırıldığı Nakatsuka [27] ve ark.'nın çalışmasında, metilprednizolon'un her iki parametre içinde terapötik biretkiyesahip olmadığı ortaya çıkmıştır. Biz skar dokusunun ve skarın yönünün flep üzerine etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanların skar tabanlı fleplere faydalı olabileceği inancındayız.

Silverman ve ark. [28], konvansiyonel fluorescein testini (Wood lambası ile) kantitatif ölçüm yaptıkları test ile karşılaştırdıklarında, %37 olguda fluorescein ile boyanmamış alanda canlılık saptamışlardır. Bizim deneklerimizde de flepelevasyonundan sonra verdiğimiz fluorescein boyasının fleplerde ulaştığı sınırdan, postop 4. gün yapılan ölçüm sınırının fazla olması, aynı sonuca ulaştığımızı göstermektedir. Fleplerin boyutu hazırlandıkları bölgeye, herhangi bir aksiyal damar içerip içermemelerine, dley uygulanıp uygulanmamasına, hastanın özelliklerine göre çok farklılık göstermektedir. Deneysel çalışmalar, deri fleplerinde flebin enindeki değişikliklerin yaşayan flep boyutunda önemli farklılıklar oluşturmadığını göstermiştir. Snell [29] ise domuzlarda 3 cm'nin altındaki fleplerde yaşayan flep boyutunun eni ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir.

Morita ve ark. [30] serbest flep planlanan orta hat abdominal skarlı iki hastada, indosiyenin yeşili ile yaptıkları anjiyografik çalışmada, skarın deri dolaşımını aşırı olumsuz etkilediğini gözlemlemişlerdir. Skarlı bölgeden flep kaldırılacak ise mutlaka anjiyografik çalışma ile skar distalinde kalan bölgenin kanlanıp kanlanmadığının ortaya konmasını önermektedirler.

Nykiel ve ark. [31] 169 hastayı içeren çalışmasında, intraabdominal geçirilmiş operasyonlara bağlı skarların, meme rekonstrüksiyonu için abdominal bölgeden hazırlanan serbest flep ameliyatları sonrası %19 oranında flep komplikasyonları (2 total flep kaybı ve parsiyel kayıplar), %19 oranında donör alanda yara iyileşme sorunları ile karşılaşılmıştır.

Yılmaz ve ark. [32] ratlar üzerinde kesi ve eksizyon ile yaptıkları deneysel skar modeli

çalışmalarında, skar oluşumundan 7, 21 ve 42. günlerde flepleri kaldırmışlardır. 7. ve 21. günlerde kaldırılan skarlı fleplerin yaşayan kısmı birbirine benzer oranda iken 42. günde kaldırılan fleplerin yaşayan alanlarının istatistiki olarak daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Yine aynı çalışmada kesi yapıp dikilen fleplerin eksizyon yapılan fleplere göre daha fazla kısmının yaşadığı sonucuna ulaşmışlardır. Bizim çalışmamıza en benzer olan bu çalışmada canlı kalan skarlı flep alanları %82 ve %70 gibi oranlarda daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçta araştırmacıların çalışmayı abdominal bölgeden hazırlanan flep ile yapmış olmalarının etkisinin olabileceği kanaatindeyiz.

Flep pedikülü üzerinde bulunan skarlar flep yaşayabilirliğini olumsuz yönde etkilemektedir. Flebin enini tam olarak kateden, transvers ve oblik skarların yönleri, skar distalinde canlı kalacak flep boyutunu önemli oranda değiştirmemektedir.

Skarların flep yaşayabilirliği üzerine olan olumsuz etkilerinin azaltılması için skarın flepteki boyutu, skar oluşma zamanı, delay uygulaması ve farmakolojik ajanların kullanılması gibi parametrelerle ilave çalışmaların yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, flep tabanındaki skarların flep yaşayabilirliğini ne oranda etkilediğinin ve skarın yönünün canlı kalan flep alanı üzerine araştırıldığı bu çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, şu şekilde sıralanabilir;

*Skar flep canlılığını olumsuz yönde etkileyen bir faktördür.

*Flep pedikülündeki transvers skarlar canlı kalacak flep boyutunu %55 oranında azaltmışlardır.

*Flep pedikülündeki 45°'lik oblik skarlar canlı kalacak flep boyutunu %56 oranında azaltmışlardır.

*Flep canlılığı üzerine transvers skarın ve 45°'lik oblik skarın olumsuz etkileri hemen hemen aynıdır.

*Her iki skarlı flep histopatolojik olarak aynı değişiklikleri göstermişlerdir. Bu veriler ışığında, skar distalinde kalan bir deri flebinin normalde yaşaması gereken bölümünün ancak yaşayabileceği görüldü. Bizim flep aksına göre skarın konumunu araştırdığımız çalışmamızın,

skarın oluş zamanı, skarın flepteki boyutu, delay uygulanması ve farmakolojik ajanların rolü gibi parametreler ile desteklenerek skarın olumsuz etkilerinin en aza indirilmesine çalışılmalıdır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkilerinin olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Converse MJ. Introduction to plastic surgery. In: reconstructive plastic surgery. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1977;1:3-69.
2. Cormack GC, Lamberty BGH. Introduction: the arterial anatomy of skin flaps. 1st ed. Edinburgh, London, Melbourne and New York: Churchill Livingstone 1986;1-9.
3. Çağdaş A, Akın Y, Songür E. Plastik ve rekonstrüktif cerrahiye giriş. İzmir: Ege Üniv Yayın 1988;1-15.
4. Daniel RK, Kerrigan CL. Principles and physiology of skin flap surgery. Plastic Surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 1990;1:275-281.
5. Fisher J, Gingrass MK. Basic principles of skin flaps. Plastic, maxillofacial and reconstructive surgery. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins 1997;19-30.
6. Jankauskass S, Cohen IK, Grabb WC. Basic techniques of plastic surgery. Grabb and Smith, Plastic Surgery 4th ed. Boston, Toronto, London: Little Brown and Company 1991;1-91.
7. McCarthy JG. Introduction to plastic surgery. Philadelphia: WB Saunders Company 1990;1:1-20
8. George B, Lamberty H. Flaps: Physiology, principles of design and pitfalls. Mastery of plastic and reconstructive surgery. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company 1994;1:56-70.
9. Grabb WC, Smith JW. Basic techniques of plastic surgery. 2nd ed. Boston, New York, Toronto, London: Little, Brown and Company 1973;81-89.
10. Strauc MF, Strauc WE. Tubed skin flaps. 1st ed. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Company, 1975;405-409.
11. Callegari PR, Taylor GI, Caddy CM, Minabe T. An anatomic review of the delay phenomenon: I. Experimental studies. Plast Reconstr Surg 1992;89:397-407.
12. Dunn R. M, Mancoll J. Flap models in the rat. A review and reappraisal. Plast Reconstr Surg 1992;90:319-328.
13. Cohen IK, Mast BA. Models of wound healing. J Trauma 1990;30:149-155.
14. Clarke HM, Howard CR, Pynn BR, et al. Delayed neovascularization in free skin flap transfer to irradiated beds in rats. Plast Reconstr Surg 1985;75:560-564. <https://doi.org/10.1097/00006534-198504000-00021>
15. Sefarin D, Shearin JC, Georgiade NG. The Vascularization of free flaps. Plast Reconstr Surg 1977;60:233-241. <https://doi.org/10.1097/00006534-197708000-00010>
16. Tsur H, Daniller A, Strauch B. Neovascularization of skin flaps: route and timing. Plast Reconstr Surg 1980;66:85-93. <https://doi.org/10.1097/00006534-198007000-00017>
17. Connelly JR. Reconstructive procedures of the lower extremity. 2nd ed. Baltimore: J.W. Plastic Surgery 1973;919-924.
18. Morgan SC, Zbylski JR. Repair of massive soft tissue defects by open jump flaps. Plast Reconstr Surg 1972;50:265-269. <https://doi.org/10.1097/00006534-197209000-00012>
19. Gibrael EA. The jump flap procedure in the treatment of burn scar contractures of the neck. Br J Plast Surg 1971;24:289-292. [https://doi.org/10.1016/s0007-1226\(71\)80072-3](https://doi.org/10.1016/s0007-1226(71)80072-3)
20. Alexander MG.Jr. Study of delay phenomenon in axial pattern flaps in pigs. Plast Reconstr Surg 1979;63:550-554. <https://doi.org/10.1097/00006534-197904000-00018>
21. Finseth F, Cutting C. An experimental neurovascular island skin flap for the study of the delay phenomenon. Plast Reconstr Surg 1978;61:412-420. <https://doi.org/10.1097/00006534-197803000-00016>
22. Thomson FM, Beracha GJ, Guthrie RH.Jr. The effective duration of the delay phenomenon in the rat. Plast Reconstr Surg 1977;60:384-389.
23. Reinisch JF. The pathophysiology of skin flap circulation. Plast Reconstr Surg 1974;54:585-598. <https://doi.org/10.1097/00006534-197411000-00010>
24. Monteiro DT, Santamore WP, Nemir P.Jr. The influence of pentoxifylline on skin flap survival. Plast Reconstr Surg 1986;77:277-281. <https://doi.org/10.1097/00006534-198602000-00019>
25. Chu BC, Deshmukh N. The lack of effect of pentoxifylline on random skin flap survival. Plast Reconstr Surg 1989;83:315-318. <https://doi.org/10.1097/00006534-198902000-00021>
26. Emery FM, Koday TR, Bomberger RA, Mc Gregor DB. The Effect of nifedipine on skin flap survival. Plast Reconstr Surg 1990;85:61-63. <https://doi.org/10.1097/00006534-199001000-00011>
27. Nakatsuka T, Pang CY, Neligan P, et al. Effect of glucocorticoid treatment on skin capillary blood flow and viability in cutaneous and myocutaneous flaps in the pig. Plast Reconstr Surg 1985;76:374-383. <https://doi.org/10.1097/00006534-198509000-00006>

28. Silverman DG, La Rossa, DD, Barlow CH, et al. Quantification of tissue fluorescein delivery and prediction of flap viability with the fiberoptic dermofluorometer. *Plast Reconstr Surg* 1980;66:545-553. <https://doi.org/10.1097/00006534-198010000-00007>
29. Stell PM. The pig as an experimental model for skin flap behaviour: a reappraisal of previous studies. *Br J Plast Surg* 1977;30:1-8. [https://doi.org/10.1016/s0007-1226\(77\)90026-1](https://doi.org/10.1016/s0007-1226(77)90026-1)
30. Morita D, Numajiri T, Nakamura H. et al. Two cases of the vascular territory of a single-pedicled deep inferior epigastric perforator flap with a vertical midline abdominal scar. *Plast Reconstr Surg* 2020;8:2684. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002684>
31. Nykiel M, Hunter C, Lee GK. Algorithmic approach to the design and harvest of abdominal flaps for microvascular breast reconstruction in patients with abdominal scars. *Ann Plast Surg* 2015;74:33-40. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000509>
32. Yılmaz KB, Gurunluoglu R, Bayramiçli M. Flap survival after previous vascular pedicle division and preexisting scar formation at the pedicle site: an experimental study. *Ann Plast Surg* 2014;73:434-440. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e31827fb346>

Bu çalışma, 11-15 Nisan 2018 tarihinde Antalya da yapılan 21. Ulusal Cerrahi Kongresinde, SS-068 kaydı ile sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çalışma, 1997 yılında yapılan uzmanlık tezinin yeni literatürler ışığında tekrar ele alınması ile üretilmiştir. 2010 yılından önce tamamlandığı için etik kurulu onayı alınmamıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

R.H.Ö. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış, teoriyi geliştirmiş, gereç ve yöntem bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini kendisi yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü R.H.Ö. tarafından yazılmış, gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Laodikeia Apollon Altarı Kabartmaları

Reliefs from Apollo Altar in Laodikeia

Celal Şimşek

Gönderilme tarihi:11.09.2020

Kabul tarihi:11.09.2020

Özet

Tek parça dikdörtgen şeklinde mermerden yapılmış olan ancak ortasından kırılan iki adet kabartmalı altar bloğu 2006-2007 yılı kazı çalışmalarında Doğu Bizans Kapısı girişi önünde ortaya çıkartılmıştır. Kabartmalı panellerin geneli düşünüldüğünde; iki yanında dikine iç içe dikdörtgen çerçevenin içinde akanthus ve ranke süslemeli bordürün sınırladığı, ortada üstünde omphalosun bulunduğu ve omphalos kenarına zehrini akıtan iri yılanın dolandığı üçayaklı sehpa, sehpanın iki yanında ise dallarında Apollon kehaneti ile ilgili birer adet kuzgun olan iki defne ağacının yer aldığı Apollon altarı podyum kabartmaları olduğu anlaşılmaktadır. İmparator Augustus Dönemi'ne (MÖ 27-MS 14) tarihlenen friz bloklarında yer alan kabartmalar, tanrı Apollon'un bilicilik, kehanet ve sağlık ile olan bağlantılarını vurgular niteliktedir. Defne güzellik ve aşkı, kuzgun akıl, bilgelik, kader ve gelecekle ilgili yorumu, üçayak başarı ve zaferi, omphalos dünya ve merkezini, yılan ise sağlık, sıhhat, tedavi edilerek dertlerden kurtulma ve ölümsüzlük gibi anlamları taşıdığından, günümüzde de tıp ve eczacılığın ana sembolüdür.

Anahtar kelimeler: Laodikeia, Apollon, Asklepios, altar, yılan, üçayak, omphalos.

Şimşek C. Laodikeia Apollon Altarı Kabartmaları. Pam Tıp Derg 2020;13:843-854.

Abstract

Two rectangular relief altar blocks made of marble were unearthed in front of the East Byzantine Gate entrance during 2006-2007 excavations. Considering the relief panels in general; framed by a border on both sides with vertically intertwined rectangles and decorated interior with acanthus and ranke, a tripod in the middle with the omphalos on it and a large snake spilling its poison on the edge of the omphalos, on both sides of the tripod, there are two laurel trees with a raven on each related to Apollo's prophecy, shows that these reliefs belonged to the podium of Apollo Altar. The reliefs dated to the Emperor Augustus Period (27 BC-14 AD) emphasize the connections of the god Apollo with seer, prophecy and health. Daphne symbolizes beauty and love, raven symbolizes mind, wisdom, destiny and interpretation of future, tripod symbolizes success and victory, omphalos symbolizes world and its center and snake is the main symbol of medicine and pharmacy today, as it has meanings such as health, well-being, getting rid of troubles by treatment and immortality.

Key words: Laodikeia, Apollo, Asklepios, altar, snake, tripod, omphalos.

Şimşek C. Reliefs from Apollo Altar in Laodikeia. Pam Med J 2020;13:843-854.

Tek parça dikdörtgen şeklinde mermerden yapılmış olan ancak ortasından kırılan iki adet kabartmalı altar bloğu 2006-2007 yılı kazı çalışmalarında Doğu Bizans Kapısı girişi önünde ortaya çıkartılmıştır¹ (Res. 1-2). Kapının bağlı olduğu ve antik kentin ana çekirdeğinin yarısını içine alan sur duvarları, MS 394-395'de İmparatorlar Theodosius (MS 378-395) ve Arcadius (MS 395-408) zamanında alınan bir karar gereği Sasani akınlarına karşı, Roma İmparatorluk Dönemi'ne ait birçok yapının blokları kullanılarak hızlı bir şekilde yapılmıştır². Dikdörtgen çerçeveli panel içinde akanthus-ranke süslemeleri ve defne ağacının yer aldığı 1 no.lu blok (Env.no: DBK.06.93) 2006 yılında, üstünde omphalos'un yer aldığı tripoda (üçayak) sarılmış yılan ve defne ağacından oluşan 2 no.lu blok (Env.no: DBK.07.06) ise aynı alanda 2007 yılında bulunmuştur (Res. 3-5). İki bloğun duvardan tarafa gelen arka kısımlarının kaba yonulu ve kalınlıklarının da farklı oluşu, altların altta podyumu olan toikhobas üstünde kabartmalı friz blokları ve üstünde taç kısmı olan dikdörtgen şeklinde bir formunun olduğunu göstermektedir. Üstte yer alan kenet delikleri 1 no.lu friz bloğunun köşe arkasından dönüş yapacak şekilde, 2 no.lu blokta ise yandan bağlanacak şekilde açılmıştır (Res. 3). Bu panel düzenlemesinde 2 no.lu bloğun yanına gelecek ve yandan arkaya uzanacak olan üçüncü bloğun önden görülecek olan yaklaşık 38 cm olan blok kalınlığı yüzeyinde defne ağacının yaprak uçları ile

*Celal Şimşek, Prof. Dr., Pamukkale Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi-Arkeoloji-Klasik Arkeoloji, Denizli, Turkey, e-posta: csimsek@pau.edu.tr (orcid.org/0000-0002-4123-2372)

1 Laodikeia Doğu Bizans Kapısı çalışmaları için bkz. Şimşek 2013, 97-125, Res. 106-149.

2 Şimşek 2013, 57.



Resim 1: Laodikeia kent planı üzerinde Apollon altarı kabartmalarının buluntu konumu



Resim 2: 1 ve 2 no.lu Apollon altarı kabartmalarının kazılar sonucu buluntu durumu



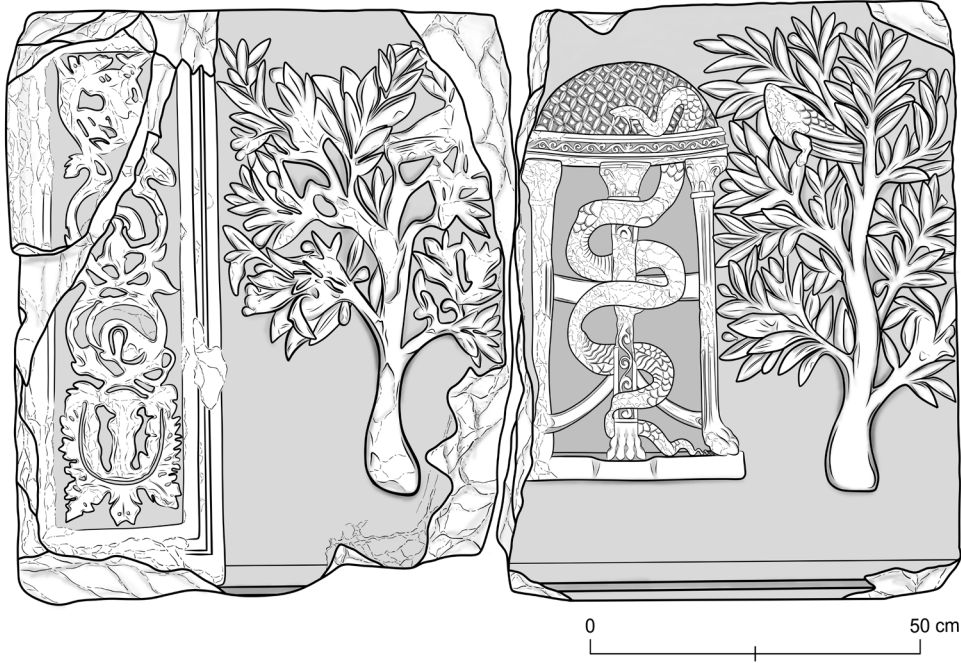
DBK.06.93-DBK.07.06

Resim 3: 1 ve 2 no.lu Apollon altarı kabartmalarının cephe, üst ve yan görünüşleri



DBK.06.93-DBK.07.06

Resim 4: 1 ve 2 no.lu Apollon altarı kabartmaları



Resim 5: 1 ve 2 no.lu Apollon altarı kabartmalarının cephe çizimi

dikdörtgen çerçeve içinde yer alacak olan ranke süslemelerinin yapılacağını ve frizlerde ön cephe simetrisinin tamamlanacağını düşünebiliriz. Bu hesaplama göre cephenin uzunluğu yaklaşık 184 cm civarında olabilir. İki kabartmalı blok düşünüldüğünde, Apollon altarnın dikdörtgen şeklinde, altta toikhobat ve panel friz üzerinde taç kısmı oluşu ve ölçüleriyle, daha sonra yapılmış olan dikdörtgen şeklindeki Efes İmparator Domitian Tapınağı altarıyla benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır³.

Kabartmalı friz bloğu üzerinde yer alan defne ağaçları, kuzgunlar, üçayak ve ona dolanan yılan ile dünyanın merkezini oluşturan omphalos, tanrı Apollon kültüyle ilgili imgeler olup bunlarla ilgili mitolojiye kısaca değinmek yerinde olacaktır (Res. 4-5). En erken veri olarak Sümer mitolojisinde MÖ 2. binde yazılmış olan Gilgamiş Destanı'nda, Gilgamiş (MÖ 2800 ile 2500 arasındaki bir tarihte Uruk'u yöneten kral) ölen çok sevdiği arkadaşı Enkidu'dan dolayı kendisinin de öleceğini düşünerek tufanda tek sağ kurtulan Utnapiştim'den gençliği geri getirecek ölümsüzlük otunu nerede bulacağını öğrenir. Ölümsüzlük otunu uzun süre arayan ve sonunda bulan Gilgamiş, bu çabadan dolayı çok yorulduğundan dinlenmek ve yıkanmak için suya girer. Bu süreç içinde su kenarında elbisesinin yanında bıraktığı otu bir yılan yer ve su içinde kaybolur. Gilgamiş sudan çıktığında sadece yılanın bıraktığı derisini bulur ve ölümsüzlüğü elde edemeyeceğini anlar⁴. Bu nedenle yılan ölümsüzlük otunu içinde saklamasından dolayı, yaşam gücünün kaynağıdır. Yılan antik inanışta sonsuz hayatın olduğu öbür dünyayı temsil eder. Bu nedenle aynı zamanda yeraltı dünyasının tanrısı Hades'in yanından gelen hastalık, kötülük ve ceza olarak bilinir. Bu yönüyle yeraltı dünyasıyla ve ölenlerle bağlantı kurulmasını sağlar. Yılan diğer taraftan güç ve koruyuculuğu sembolize eder. Antik inançta yılan toprakla bütünleştirilerek, toprağın insanı beslemesi, bitki ve ağaçları yaşatması ve yaşam kaynağı olarak görülmüştür. Her dönemde yılanın zehri panzehir olarak kullanılmıştır. Derisinin değişebilir olması, yenilenme, hastalıklardan kurtulma ve ölümsüzlüğü sembolize eder. Sağlık tanrısı Asklepios kültüründe, hekimlerin yılan gibi dilsiz ve sessiz olması esas olduğundan, hastaların sırlarının kimseye anlatılmayacağını da ifade etmektedir. Pagan inancının aksine tek tanrılı dinlerde ise yılan şeytan olarak görülmüş olup Âdem ile Havva'nın cennetten kovulmasına neden olmuştur. Defne dalları

3 Wiplinger-Wlach 1996, 56-57, Figs. 74-75; Landskron 2016, 251-259, Figs. 1-6.

4 Gilgamiş, 90-121.

üzerinde betimlenen kuzgun kuşlar içinde en becerikli hayvan olduğundan, Apollon kültüründe kehanet, bilicilik ve haber veren unsur olarak kullanılmıştır.

Güzel sanatların, müziğin, biliciliğin, şifanın, sağlığın, kehanet ve büyücülüğün tanrısı olan Apollon kültüründe; uçayak başarı, zafer, kader, kehanet ve gelecekle ilgili bilgi verilmesini, omphalos dünyanın merkezi ve yönetimini, yılan da sağlık-sihhat, yaşam ve ölümsüzlük gibi birçok kavramı sembolize etmektedir. Üçayağa dolanan yılanın tabla üzerinde yer alan omphalosun yanına zehrini akıtması; dünya ve dünya insanlarına sıhhat ve sağlık, başarı ve mutluluk verilmesi, dertlerinden kurtulmaları gibi birçok imgeye karşılık gelmektedir.

Antik dönemde yılan Apollon'un simgelerinden sadece biri, ancak sağlık tanrısı Asklepios'un ana simgesidir. Mitolojiye göre hekim tanrı Asklepios, tanrı Apollon ve ölümlü bir kadın olan Koronis'in birleşmesinden doğmuştur⁵. Koronis bu çocuğa hamileyken yaşlandığında tanrının kendisinden bıkip uzaklaşacağından korkarak, bir ölümlü olan Elatos'un oğlu Iskhys ile evlenir. Apollon sevdiği Koronis'i gözetlemesi için görevlendirdiği kutsal kuşu kuzgundan bu olayı öğrenir ve öfkesinden beyaz olan kuşu siyaha çevirir. Arkasından Koronis'i öldürür ve karnında yaşayan çocuğu (Asklepios) çeker çıkarır. Apollon, oğlu Asklepios'u Kentaur Kheiron'a emanet eder. Kheiron O'na tıbbi öğretir. Asklepios çok geçmeden tıp alanında babası Apollon'un da yol göstermesiyle üstün maharetler kazanır. Hatta ölüleri tekrar diriltmenin çaresini bulur. Athena'dan aldığı Gorgo Medusa'nın damarlarından akan kanın sol taraftan akanının çok zehirli olduğunu, sağ tarafından akanın ise şifa verici olduğunu keşfederek, bu sayede birçok insanı diriltir. Asklepios'un dünyanın düzenini bozacağından korkan baş tanrı Zeus O'nu yıldırımlarıyla öldürür. Apollon da babasına bir şey yapamayacağı için O'na yıldırım sağlayan Kyklopları öldürür⁶. Hekimlerin babası sayılan Hippokrates'in Asklepios'un soyundan geldiğine inanılmaktadır⁷.

Sağlık tanrısı Asklepios, Klasik sanat içinde genelde sopasına dolanan ya da yanında yer alan yılanıyla, kızı sağlık temizlik, hijyen tanrıçası Hygieia ise elinde tuttuğu yılanla, vazolarda, sikkelerde, gemmelerde, kabartma ve heykellerde sıklıkla betimlenmişlerdir⁸.

Defne ağacına gelince (Res. 4-5- 7-8); Apollon'un Irmak tanrısı Peneios'un kızı Nympha Daphne'ye âşık olması, Nympha'nın bu aşka karşılık vermemesi ve Apollon'un peşine düşmesi, tam yakalayacağında Daphne'nin babasına yalvarmasıyla O'nu defne ağacına dönüştürmesi sonucunda, bu ağaç Apollon'a adanmıştır⁹. Bu mitoloji İmparator Augustus Dönemi'nde (MÖ 27-MS 14) eserler veren antik kaynaklardan Ovidius'ta (I. 455-565) "... İlk Daphne Peneia'yı sevmiştii Phoebus (Apollon) rasgele değil bu...gererken yayının kirişini, yılanı tepeledikten sonra...azgın Python'un sayısız okla...Seviyor, yanıyor Phoebus, Daphne ile evlenmek için, umuyor dileğinin olacağını... Phoebus kırlarda gezer gönül eğlerdi tek başına...dur nympha, koyun kurttan kaçır, geyik aslandan, titrek kanatlı güvercinler kartaldan, kimi de düşmandan...ey baba kurtar beni, ey yeryüzü, varsa senin gibi Tanrılık gücü ırmaklarının da, dönüştür beni, kaldır güzelliğimi, kurtar beni. Bir gevşeme başlamış elinde kolunda yavaştan, yakarınca. İncecik kabuklar örtmüş yumuşacık göğsünü. Saçları yaprağa dönüşmüş, kolları dallara. Birer kök olmuş çevik ayakları toprakta... seviyor Phoebus onu gene, sarmış sağ kolunu kütüğe, bir yürek vuruşu sezdi kabukta. Kucakladı dalları canlıymış gibi kollarıyla. Öptü bir süre kütüğü. Ağaç duymadı öpücükleri. Bağırды yürekten tanrı: Karım olmadın, adımla anılan bir ağaç oldun artık. Seninle süslenecek saçlarımız, sadağımız, kavalımız. Sen süsleyeceksin Latium yiğitlerini giderken..." şeklinde aktarılmıştır. Ağaca dönüşen Daphne, Apollon tapınının ve kehanetinin ağacı olmuş, tüm tapınaklara, altar (tanrıya sunum alanı) ve kehanetle ilgili kuyuların başına dikilmiştir. Klasik sanat içinde Nympha Daphne'nin Apollon'dan kaçarken ağaca dönüşmesi sevilerek işlenmiştir¹⁰. Mitolojinin Rönesans'ta da önemini koruduğunu günümüze ulaşan resim, kabartma ve heykellerden anlamaktayız¹¹.

5 Erhat 1978, 67-68; Grimal 1997, 101-102, 400; Agizza 2001, 199.

6 Erhat 1978, 67-68; Grimal 1997, 81, 102, 400; Agizza 2001, 199-200.

7 Grimal 1997, 102.

8 Holtzmann 1984, 863-897, Abb. 1-389; Boardman 1995, 74, 77, 131, Figs. 67, 89, 137.

9 Hamilton 1996, 80-81; Grimal 1997, 80.

10 Simon-Bauchhenss 1984, 425-426, Abb. 446, 452.

11 Boucher 1998, 42-45, Figs. 35-37.



Resim 6: 1 no.lu Apollon altarı kabartmasından panel içinde yer alan akantus ve ranke süslemesi detayı

Apollon kehanetin, biliciliğin ve güzel sanatların, müziğin tanrısıdır. Tanrı Hera tarafından gönderilen ve tüm ekinleri yok eden, hayvanları telef eden, insanlara kan kusturan Python denilen dev canavarı (ejderha) öldürerek¹², öldürdüğü yerde Pytho (sonra Delphoi adını alır) kehanet ve bilicilik merkezini kurar. Delphoi Tapınağı'nda dünyanın göbeği sayılan (omphalos) bir çukurun üstüne üçayaklı sehpa yerleştirilip, tanrının bilici kadını Pythia bu üçayak üstüne oturarak ve çukurdan yükselen gazlarla kendinden geçerek insan kaderiyle ilgili bilgiler vermiştir¹³. Pytho (Delphoi)'daki tapınak için MÖ 8.-7. yy'da yaşayan Smyrnalı (İzmir) ozan Homeros İlyada'da (IX. 404-405) "...canın yerini hiçbir şey tutmaz dünyada, ne bakımlı İlyon'un, Akhalardan önceki zenginliği, ne de okçu tanrı Apollon'un, taşlı Pytho'da mermer tapınağında saklı hazineler...üçayakları, kızıl yeleli atları satın alırsın..." şeklinde bilgi vermiştir. Daha sonra tanrı Apollon bu kehanet merkezinden üçayağı çalmaya çalışan kardeşi Herakles ile de mücadele etmiş ve üçayağı, dolayısıyla bilicilik merkezini korumuştur¹⁴. Bu nedenle tanrı Apollon'un kült, kehanet ve bilicilikle ilgili olarak en önemli unsurları arasında defne ağacı, yılan, kuzgun, omphalos ve üçayak gelmektedir¹⁵. İki kardeş olan Apollon ve Herakles arasında yapılan üçayak mücadelesi Klasik sanatta vazo resimleri ve kabartmalarda sevilerek kullanılmıştır¹⁶.

Orijinali Hellenistik Dönem'e (MÖ 3.-2. yy) tarihlenen Kyrene Apollon heykelinde yarı çıplak tanrı, kütüğe dolanan yılan, sadak, yay ve liriyle betimlenmiştir¹⁷. Sparta'da bulunan MÖ 4. yy'a tarihlenen bir adak kabartması üzerinde Apollon ve Artemis betimlenmiş olup aralarında ise omphalos ve iki

12 Apollon'un Python'u öldürmesi için bkz. Lambrinudakis et.all. 1984, 303, Abb. 1000-1001abc; Carpenter 2002, 72-73, 91, Res. 103-104.

13 Erhat 1978, 53; Grimal 1997, 79-80.

14 Grimal 1997, 80.

15 Lambrinudakis et.all. 1984, 197, 204, Abb. 66, 145d; Simon-Bauchhenss 1984, 410, 455-457, Abb. 332, 587.

16 Apollon ve Herakles arasındaki üçayak mücadelesi için bkz. Carpenter 2002, 43-44, 61, Res. 72-73; Pedley 1999, 159, Abb. 6.19; Lambrinudakis et.all. 1984, 306-307, Abb. 1013, 1019, 1023, 1029-1030, 1034; Simon-Bauchhenss 1984, 418-419, 454-455, Abb. 406-407, 409-410, 579.

17 Smith 1995, 65, Fig. 75; Lambrinudakis et.all. 1984, 211-212, Abb. 222.



Resim 7: 2 no.lu Apollon altarı kabartması; yılan dolanmış uçayak, omphalos ve dalında kuzgun olan defne ağacı



Resim 8: 2 no.lu Apollon altarı kabartması; yılan dolanmış uçayak, omphalos ve dalında kuzgun olan defne ağacı detayı

kuzgun yer alır¹⁸. Yontucu Leochares (MÖ 4. yy) tarafından yapılan ve bir Roma kopyası olarak Vatikan'da sergilenen Apollon Belvedere heykelinin yanındaki kütüğün üzerinde ve Apollon Lykeios heykelinin yaslandığı kütük üzerine yılanlar dolanmış şekilde betimlenmiştir¹⁹. Antik dönem heykellerinde tanrı Apollon yanında yer alan üçayak, defne ağacı ya da bir kütüğe dolanan kutsal yılan ile birlikte gösterilmiştir²⁰. Bunun yanında Apollon, kabartmalarda ana kült ve kehanet unsurları olan üçayak, yılan ve omphalos ile birlikte betimlenmiştir²¹. Geç Hellenistik Dönem'e (MÖ 125) tarihlenen Zeus, Muzalar ve Homeros'un İlyada ve Odysseia destanları nedeniyle tanrısallaştırıldığı 27 figürün yer aldığı Prieneli Archelaos kabartmasında, tanrı Apollon omphalos'un yer aldığı mağara içinde ayakta giyimli ve liriyle birlikte gösterilmiştir²². Antik dönemde omphalos ve bazen omphalos'a dolanan kutsal yılan kabartmalarda ve duvar resimlerinde sevilerek kullanılmıştır²³.

Kabartmalı frizlerde gösterilen sanat anlayışı (Res. 4-5), İmparator Augustus (MÖ 27-MS 14) ile başlayan birinci Klasistik stili yansıtmaktadır. Özellikle bu stil canlı ve sağlıklı görülen iki defne ağacının yapraklarının sık, dolgun, semiz, aynı zamanda meyveleriyle birlikte ve dal üzerinde iki kuzgunun da betimlenişiyile doğa içinde sanki bir resim tablosu gibi yapılmıştır. Betimlemelerdeki bu dinamik anlayışı metalik etkinin açıkça hissedildiği üçayak bezemelerinde, tabla kenarının ve dünyanın merkezini sembolize eden omphalos bezemelerinde de görmek mümkündür (Res. 4-5, 7-8). MÖ 13-9 yıllarında Roma'da yapılan Ara Pacis (Augustus Barışı) Altarı'nda betimlenen bitki, insan ve hayvan kabartmalarında Augustus Dönemi'nin politik propagandası olarak verilen barış, huzur, zenginlik ve mutluluk anlayışı sadece insanlar için değil, doğanın cömertliğinde de vurgulanmıştır²⁴. Augustus'un eşi Livia Evi duvar resimlerinde Augustus Dönemi'nin politik propagandası olarak doğanın tüm cömertliğini sunduğu yeşillikler içindeki villanın bahçesinde bitkiler, ağaçlar, ağaçların meyvelerinden beslenen ve cıvı cıvı uçan kuşlar, dönemin genel sanat anlayışını göstermektedir²⁵. Bu zenginliği 1 ve 2 no.lu Laodikeia Apollon Altarı kabartmalarında defne ağaçlarında görülen perspektif ile ince detaylı işçilik, halen Geç Hellenistik Dönem sanat anlayışının devam ettiğini göstermektedir (Res. 4-5, 7-8). Ayrıca üçayakta görülen metalik etki ve bacaklarda yapılan kıvrık dal ve filizler, yarım küre omphalosda görülen titiz işçilik ve dörtlü yapraklardaki detaylandırma ile yılanın çok canlı ve detaylı olarak verilmesinde de Augustus Dönemi'nin sanat anlayışını görmek mümkündür (Res. 4-5, 7-9). Bu tarihlere destekleyen diğer bezeme de 1 no.lu kabartmalı frizin sol tarafında iç içe çerçeve içinde gösterilen akanthus ve rankelerin stildir.

Laodikeia Apollon Altarı'nın ana sahnesinin (1 no.lu parapet) sol kenarına dikine yerleştirilerek sınırlandırılan ve bir nevi parapet babası gibi düzenlenen çerçeve içinde akanthus ve üzerinde yer alan kıvrık dal bezemeleridir (Res. 4-6). Kötü korunma durumu sebebiyle bezeme yüzeyinde izlenen yoğun aşınma ve şekerlenmeler bezeme detaylarının kaybolmasına sebep olmuştur. Ancak, kıvrık dala ait bezeme şeması ve işçiliğe ait yer yer izlenebilen detaylar motifin stil kritiğinin yapılmasına izin vermektedir. Altta üç yapraklı bir akanthus demeti içerisinden yükselen iki ana dal birbirleri çevresinde dolanarak ve burğu şeklinde bir sarmal oluşturarak parapet üst profili altında sonlanır. Ana dallardan filizlenen yan dalların oluşturduğu üç adet spiral merkezine, çiçek rozetler yerleştirilmiştir. Altta akanthus demetini saran çanak-yapraklar derin bir kanalla ayrılmış, motife ait diğer örgelere oranla daha iyi korunan yaprak yüzeylerinde damla formu yaprak gözleri izlenebilmektedir. Kıvrık dal motifi, olasılıkla yüksekliği sınırlı olan bezeme alanı sebebiyle küçük dal sürgünleri haricinde doldurma motifi kullanılmamış olmasına rağmen sıkışık ve kalabalık görünümüdür.

Kıvrık dal motifinin altar üzerindeki sınırlı kullanım alanına bağlı olarak farklı bir dizem ile karşılaşılır. Bilindiği üzere kıvrık dal genel anlamda tek yönde ilerleyen bir ana dal üzerine kurulu kompozisyon uygulamasına sahipken, Laodikeia Apollon altarı kıvrık dalında aynı yönde uzayan iki ana dal dizimi izlenmektedir. Bu dizimin en belirgin örneğine Ankyra Augustus Tapınağı (MÖ 25-

18 Boardman 1995, 131, Fig. 140; Lambrinudakis et.all. 1984, 267, Abb. 679b.

19 Boardman 1995, 73-74, Figs. 64-65; Lambrinudakis et.all. 1984, 198-199, Abb. 79.

20 Lambrinudakis et.all. 1984, 193-194, 210, Abb. 39fn, 200i; Simon-Bauchhenss 1984, 374, 377, 379-381, 383-384, Abb. 39, 40a, 52, 54i, 56a, 61k.

21 Simon-Bauchhenss 1984, 415, 449, Abb. 375a, 519.

22 Havelock 1981, 200-201, Fig. 170; Smith 1995, 187, Fig. 216.

23 Simon-Bauchhenss 1984, 412-413, Abb. 349, 356.

24 Augustus Ara Pacis Barış Altarı için bkz. Rossini 2006; Kleiner 1992, 90-99, Figs. 71, 73, 78-80.

25 Gasparri-Paris 2013, 383-387.



Resim 9: 2 no.lu Apollon altarı kabartmasından yılan dolanmış üçayak detayı

MS 14) cella kapı sövesi üzerinde yer alan kıvrık dal motifinde karşılaşılır²⁶. Motif dizemindeki bu farklılık dışında, bezemeye ait dalların boynuzsuz ve en üstte çok küçük bir yüzeyde izleyebildiğimiz yivli yapısı dikkat çekicidir. Bezemede boydan boya yivli bir şekilde devam ettiği anlaşılan ana dallar, yan dalların serbestçe açılması ve sınırlı alana rağmen bezeme yüzeyinin gerisinde kalan boşluklar; Magnesia Artemis Tapınağı anta başlığı²⁷, Khrysa Apollon Smintheus Tapınağı siması²⁸, Letoon Leto Tapınağı siması²⁹ ve Pergamon Zeus Sunağı³⁰ gibi Hellenistik Dönem'in önemli örnekleri ile paralel stil yansımaları gösterir. Ancak, Laodikeia Apollon altarı kıvrık dalında kabartma yüksekliğinin artmasına rağmen bezeme konturlarındaki yumuşak işçiliğin Hellenistik Dönem örneklerinde izlediğimiz sert stilin aksine örgelere daha plastik bir görünüm sağladığı dikkati çekmektedir. Ayrıca, MÖ 1. yy'ın ilk yarısına ait örneklerin karakteristik özelliği olan ince hatlarla işlenmiş ana dalların Laodikeia Apollon altarı örneğinde hacim kazandığı ve yan dalların oluşturduğu spirallerin bezeme kuşağı içerisinde karakter kazanmaya başladığı izlenmektedir. Söz konusu stil göz önüne alındığında Laodikeia Apollon altarı kıvrık dal bezemesi; Geç Hellenistik Sagalassos Kuzeybatı Heroon frizleri³¹, MÖ 4/3 yıllarına tarihlendirilen Ephesos Mazaeus Mithridates Kapısı³² ve Stratonikeia Augustus İmparatorlar Tapınağı³³ ile benzer stil özellikleri göstermektedir. Sonuç olarak, altarda yer alan kıvrık dal motifi tipolojisi ve bezeme stili değerlendirildiğinde, Augustus Dönemi (MÖ 27-MS 14) içerisine tarihlenmesi uygun olacaktır. Laodikeia Apollon altarı kıvrık dalı, bir yandan Hellenistik Dönem bezeme geleneğinin izlerini taşıırken aynı zamanda Erken İmparatorluk Dönemi ile birlikte kendisine farklı bezeme alanları bulmaya başlayan bu motifin, altar gibi önemli bir kabartmalı alanda kendisine yer bulduğu özel bir örnektir.

Altara ait iki parça halindeki kabartmanın olasılıkla Laodikeia Kuzey (Kutsal) Agora'dan getirilerek MS 5. yy. başlarında kentin sur duvarlarıyla çevrilmesinde dolgu malzemesi olarak Doğu Bizans

26 Rumscheid 1994, 293, Taf. 4.6.

27 Rumscheid 1994, Taf. 84.3-6; Can 2006, 314, Res. 2.

28 Bingöl 1980, 127, Abb. 5; Rumscheid 1994, Taf. 19.1-2; Can 2006, 314, Res. 3.

29 Rumscheid 1994, Taf. 126; Can 2005, 39, 156, Kat.no: 35, Lev. 2c.

30 Schede 1909, Taf. VIII. 52; Rumscheid 1994, Taf. 209.2-4, Taf. 124.2-4; Can 2005, 38, 167, Kat. no: 56, Lev. 1b.

31 Vandepuut 1997, Taf. 6.2

32 Weigand 1914, 51; Wilberg 1923, 56; Alzinger 1974, 109, Abb. 4-5, 161-163; Stročka 1981, 35; Ganzert 1983, 162; Pülz 1989, 29; Rumscheid 1994, Cat. 42, Taf. 37. 1-2, 38.8; Vandepuut 1997, 155, Taf. 82.2

33 Tırpan 1998, 34-36, Res. 31-36; Can 2005, 48-49, 181, Kat. no: 82, Lev. 48c.

Kapısı'nda tekrar kullanıldığı düşünülebilir (Res. 1-2). Laodikeia'da iki tiyatro arasında yer alan yaklaşık 36 bin metrekarelik dikdörtgen düzlükte, İmparator Augustus Dönemi'nden (MÖ 27-MS 14) itibaren Zeus ve Athena tapınağı, naiskoslar ve altıların yer aldığı temenos alanının varlığı bilinmektedir³⁴. Diğer taraftan Artemis, Apollon ve İmparatorluk kültürüne ithaf edilen Tapınak A'da ise Antoninler Dönemi'nden (MS 2. yy) önceye tarihlenen herhangi bir veriye ulaşılamamıştır³⁵. Bu nedenle Apollon Altarı kabartmaları orijinalde Kuzey (Kutsal) Agora içinde yer alan Apollon naiskosu ve altılarına ait olabilir.

Kabartmalarla ilgili kısa bir değerlendirme yapacak olursak (Res. 1-9); friz blokları üzerinde defne ağaçları, kuzgunlar, üçayak, üçayağa dolanan yılan ve omphalos simgeleri bir arada kullanılmıştır. Bunlar tanrı Apollon'un bilicilik, kehanet ve sağlık ile olan bağlantılarını vurgular niteliktedir. Defne güzellik ve aşkı, kuzgun akıl, bilgelik, kader ve gelecekle ilgili yorumu, üçayak başarı ve zaferi, omphalos dünya ve merkezini, yılan ise sağlık, sıhhat, tedavi edilerek dertlerden kurtulma ve ölümsüzlük gibi anlamları taşıdığından, günümüzde de tıp ve eczacılığın ana sembolüdür.

KATALOG

Orta gözenekli hafifçe gri benekleri olan beyaz mermerden yapılan tek parça, ancak ortasından kırılan kabartmalı friz bloğu 2006 ve 2007 yılında Doğu Bizans Kapısı'nda bulunmuştur. Söz konusu bloklar; 1 no.lu Friz Bloğu (Env.no: DBK.06.93) ve 2 no.lu Friz Bloğu (Env.no: DBK.07.06) şeklinde ele alınarak incelenmiştir. 1 no.lu blok köşe, 2 no.lu blok ise onu takip eden ön sıra podyum bloğudur.

A)- 1 No.lu Friz Bloğu (Env.no: DBK.06.93): Uzunluk: 78 cm, Kalınlık: 38 cm, Yükseklik: 89 cm, Kabartma Yüksekliği: 85 cm, Gen: 31 cm, satıhtan kabartma çıkıntısı 3 cm (Res. 1-6).

Dikdörtgen formlu bloğun sol üst ve alt köşeleri ile yan ortası, sağ üst köşesi ve alt bölümü kırık ve eksiktir. Aynı zamanda blok üzerindeki bitkisel bezemeler (ranke ve defne ağacı) ile kuş figürünün (kuzgun?) üzerinde de küçük kırıklar, deformasyon ve aşınmalar mevcuttur. Rankeli bezemelerin yer aldığı bölümün sol üst köşesinde yer alan kırık parçanın bulunan kısmı, restorasyonla birleştirilmiştir.

Friz bloğunun sol tarafında 31 cm genişliğinde, 89 cm yüksekliğinde iç içe üç çerçevenin yer aldığı dikdörtgen formlu panel bulunmaktadır. 2,5 cm genişliğinde dış bükey profil ve 3,5 cm genişliğindeki iç bükey profilli çerçeve içinde, altta yaprakları iki köşe ve yanlarda aşağıya döndürülen, iki yanda ise yukarıya doğru uzatılan, yaprak uçları kalemle göz göz açılarak işlenen akanthus yaprakları içinden çıkan yukarıya doğru dairesel şekilde üst üste üç kat uzanan sarmal dallar, tomurcuk, yaprak ve filizlerden oluşan ranke süslemesi yer alır. Ancak süslemede sarmal dallar ve aralarındaki doldurucu bezeklerin kullanılmış oldukları görülmekte olup yoğun tahribattan dolayı bunların figür olup olmadığı anlaşılmamaktadır. Özellikle bu panelde akanthus yaprak uçlarının açılmasında matkap değil kalem kullanılmış olduğu görülmektedir.

Panelin sağındaki geniş yüzeyde bir defne ağacı betimlenmiştir. Ağacın gövde alt kısmı zemin perspektifi düşünülerek, düz yüzeyin biraz üstünde sonlandırılmıştır. Altta daha kalın olan gövde üste doğru incelerek yükselmekte ve iki yanda uzanan dalların uç ve aralarında sık ve kabarık halde defne yaprakları, yapraklarının aralarında ve uçlarında ise yuvarlak meyvelerin işlendiği görülmektedir. Ağaçta dal geçişleri ve yaprak aralarında yer yer kalem izleri seçilebilmektedir. Ağacın sağ üst kısmındaki yaprakların arasında, sağa dönük profilden betimlenen kuş figürü (kuzgun?) yer almaktadır. Yoğun tahribattan dolayı kuşun detayları tam olarak seçilememektedir.

Bloğun alt kısmında 2,7 cm yüksekliğinde ve 5,6 cm genişliğinde profilli bölüm yer alır. Ayrıca sağ üst arka köşesinde 3x4 cm ebadında, 5,5 cm derinliğinde dikdörtgen kenet deliği bulunmaktadır. Kenet deliğinin önünde kare şeklinde 5x4,5 cm ebadında, 4,5 cm derinliğinde olan dübel deliği üzerine gelen olasılıkla taç bloğu ile ilgilidir. Blok yüzeyi perdahlanmıştır.

34 Şimşek 2013, 274-296, Res. 371-403; Şimşek 2019, 42-48, Res. 57-71.

35 Şimşek 2013, 245-274, Res. 326-370; Şimşek 2019, 20-23, Res. 17-22.

B)- 2 No.lu Friz Bloğu (Env.no: DBK.07.06): Uzunluk: 71 cm, Kalınlık: 41 cm, Yükseklik: 90 cm, Ağacın Satıhtan Yük: 5,5 cm, Üçayağın Yük: 48,5 cm, Gen: 28 cm, Yılanın Satıhtan Yük: 5,4, Omphalos 12x30 cm (Res. 1-5, 7-9).

Dikdörtgen formlu olan ikinci bloğun köşe ve kenarlarında çok küçük kırık ve eksiklikler vardır. Bloğun sağ üst köşe kısmında üçgen şeklinde sonradan kesilmiş olan ve tamiratla ilişkili 13 cm uzunluğunda, 3-8 cm yüksekliğinde üçgen bir bölüm yer almaktadır. Alt kısmında ise 5,5 cm yüksekliğinde olan iki kademeli dışa çıkıntı yapan profil bulunur. Yüzeyin sol tarafında dikdörtgen kesitli 3,5x33 cm olan çıkıntılı bir zemin üzerine Apollon'un simgelerinden olan yılanın dolandığı üçayaklı sehpa ve üzerinde yarım küre omphalos betimlenmiştir. Sehpanın bacaklarında belirli kısımlarda yoğun olmak üzere mermerde oluşan şekerlenmeye bağlı erime ve deformasyonlar söz konusudur. Üstte sehpa tablasıyla birleşme yeri daha geniş Korinth plaster başlığı şeklinde düzenlenmiş ve üçayağın bacakları dikey çizgilerle profilendirilmiş olup iki yandakiler profilden, ortadaki ise cepheden gösterilmiştir. Cepheden gösterilen orta bacak üzerinde spiralli dal ve filiz süslemelerinin yapıldığı anlaşılmaktadır. Ayakları ise pençeleri ile aslan ayağı şeklinde yapılmıştır. Ayrıca üçayağın bacaklarında sağlamlığı arttırmak ve dengeyi sağlamak için orta ve alt bölümde iki yanda aslan ayağının üstünden hafif yükselerek ortada birleşen şerit şeklinde çıkıntılı lama çubuklarla birbirine bağlanmıştır. Bu haliyle üçayak ve tablasındaki metalik etki net bir şekilde izlenebilmektedir. Sağ ve sol aslan ayakları profilden, ortadaki aslan ayağı ise cepheden betimlenmiştir. Özellikle sağ kenarda yer alan bacak ve ayak yoğun şekilde tahrip olmuştur. Ortada yer alan ve cepheden işlenen üçayağın tabla kısmında altta ve üstte profil çıkıntısı yapan ve fazla yüksek olmayan kenar kısmında kıvrık dal ve filizlerin olduğu bant süsleme yapılmıştır. Üçayağın tablası üzerinde altında ince profil çıkıntısı olan yarım küre şeklinde omphalos yer alır. Omphalosun üzeri ortasında kabarık noktaların yer aldığı baklava dilimi şeklinde, ancak ortaları kare şeklinde çizgili olan ve birbirini simetrik takip eden dörtlü yapraklar şeklinde zarif süslemeler ile dekore edilmiştir.

Üçayağın cepheden yapılan orta bacağına sarılarak dolanan, kıvrık kuyruğu ise sağda pati yanından itibaren kaide üstüne temas eden iri yılan, yukarıya doğru kıvrılarak uzanmakta olup kazan tablasının iç yanından yine kıvrılarak üst bölüme çıkmış, başı omphalos yanına uzanmakta, ağzı açık ve sivri uzun dişleri görülmektedir. Bu haliyle yılan omphalos yanına zehrini akitmektedir. İri yılanın pulları detaylı bir şekilde işlenmiş, üzerinde yoğun tahribat ve mermerin erimesine bağlı olarak detay kayıpları söz konusudur. Yarım daire şeklinde betimlenen omphalosun üzeri yaprak şekliyle oluşturulan baklava dilimi ve ortasında nokta bezek ile süslüdür.

Üçayağın sağında 1 no.lu blokta olduğu gibi, ancak detayları daha iyi korunabilen ve perspektif göz önüne alınarak yapılan bir defne ağacı yer alır. Ağacın gövde alt kısmı da yine zemin perspektifi düşünülerek, düz yüzeyin biraz üstünde sonlandırılmıştır. Altta daha kalın olan gövde, üste doğru incelerek yükselmekte ve iki yanda uzanan dalların uç ve aralarında sık ve kabarık halde defne yaprakları, yapraklarının aralarında ve uçlarında ise yuvarlak meyvelerin işlendiği görülmektedir. Bu ağaçta sağ tarafta yer alan dal uçlarının devamı yana gelecek olan blokta işlendiğinden, bu bölüm kesik olarak görülmektedir. Ağaçta dal geçişleri ve yaprak aralarında yer yer kalem izleri seçilebilmektedir. Defne ağacının sol üst kısmında yaprakların arasında, sola dönük profilden betimlenen kuş figürü (kuzgun?) yer almaktadır. Kuşun başı kırık olup bacak, kanat ve kuyruğa doğru uzanan tüy detaylı kalabilmiştir.

Bloğun sağ üst kenarında dikdörtgen şeklinde 2x4 cm ebadında, 5,5 cm derinliğinde yana gelecek olan bloğu bağlamak için kenet deliği bulunmaktadır. Ayrıca bloğun yan kısmında 11 cm genişliğinde ve 71 cm yüksekliğinde olan dikdörtgen formlu anathyrosis işlenmiştir. Alt kısmında ise iki kademeli profil yer alır. 1 no.lu bloğun aksine 2 no.lu bloğun zemininde son ince işçilik arkasından perdahlama yapılmamıştır.

İki friz bloğunun yer aldığı kabartmalı panellerin geneli düşünüldüğünde; iki yanında iç içe dikdörtgen çerçevenin içinde akanthus ve ranke süslemeli bordürün sınırlandırdığı, ortada üstünde omphalosun bulunduğu ve omphalos kenarına zehrini akıtan iri yılanın dolandığı üçayaklı sehpa, sehpanın iki yanında ise dallarında Apollon'un kehaneti ile ilgili birer adet kuzgun olan iki defne ağacının yer aldığı Apollon altarına ait podyum kabartmaları olduğu anlaşılmaktadır.

BİBLİYOGRAFYA

- Agizza 2001:** R. Agizza, *Antik Yunan'da Mitoloji, Masallar ve Söylenceler* (Çev. Z.Z. İlgelen), İstanbul, 2001.
- Alzinger 1974:** W. Alzinger, *Augusteische Architektur in Ephesos*, 1.1, Wien, 1974.
- Bingöl 1980:** O. Bingöl, *Das Ionische Normalkapitell in Hellenistischer und Römischer Zeit in Kleinasien*, Istanbuler Mitteilungen 20, Tübingen, 1980.
- Boardman 1995:** J. Boardman, *Greek Sculpture The Late Classical Period*, London, 1995.
- Boucher 1998:** B. Boucher, *Italian Baroque Sculpture*, London, 1998.
- Can 2005:** B. Can, *Roma Çağı Anadolu Mirarisinde Kıvrıkda (Ranke) Bezemeleri* (Yayımlanmamış Doktora Tezi Atatürk Üniversitesi) 2005.
- Can 2006:** B. Can, "Erken Roma Dönemi Kıvrıkda (Ranke) Bezemelerinde Hellenistik Etkiler", içinde: T. Takaoğlu (ed.), *Anadolu Arkeolojisine Katkıları. 65. Yaşında Abdullah Yaylalı'ya Sunulan Yazılar*, 2006, 313-328.
- Carpenter 2002:** T.H. Carpenter, *Antik Yunan'da Sanat ve Mitoloji* (Çev. B.B.M. Ünlüoğlu), İstanbul, 2002.
- Erhat 1978:** A. Erhat, *Mitoloji Sözlüğü*, 2. Baskı, İstanbul, 1978.
- Ganzert 1983:** J. Ganzert, "Zur Entwicklung Lesbischer Kymationformen", *Jahrb. Dtsch. Archaologischen Inst.* 98, 1983, 123-202.
- Gasparri-Paris 2013:** C. Gasparri-R. Paris, *Pallazzo Massimo alle Terme le Collezioni*, Roma, 2013.
- Gilgamiş :** *Gilgamiş Destanı* (Çev. S. Kutlu-T. Duralı), İstanbul, 1973.
- Grimal 1997:** P. Grimal, *Mitoloji Sözlüğü*, Yunan ve Roma (Çev. S.Tamgüç), İstanbul, 1997.
- Havelock 1981:** C.M. Havelock, *Hellenistic Art*, London, 1981.
- Hamilton 1996:** E. Hamilton, *Mitologya* (Çev. Ü. Tamer), 8. Baskı, İstanbul, 1996.
- Holtzmann 1984:** B. Holtzmann, *Asklepios, Lexicon Iconographicum Mythologiae Classicae (LIMC) II-1/2*, Zürich und München, 1984, 863-897, Abb. 631-667/1-389.
- Homerus İlyada:** Homeros, *İlyada* (Çev. A. Erhat-A. Kadir), 4. Baskı, İstanbul, 1981.
- Kleiner 1992:** D.E.E. Kleiner, *Roman Sculpture*, Yale University, 1992.
- Lambrinudakis et.all. 1984:** W. Lambrinudakis et.all., *Apollon, Lexicon Iconographicum Mythologiae Classicae (LIMC) II-1/2*, Zürich und München, 1984, 183-327, Abb. 182-279/3-1092.
- Landskron 2016:** A. Landskron, "Architectural Ornament Under the Flavian Dynasty in Asia Minor: The Case of the Temple of Domitian in Ephesus", *Thiasos Monografie X*, 2016, 251-262.
- Ovidius:** Ovidius, *Dönüşümler* (Çev. İ.Z. Eyupoğlu), İstanbul, 1994.
- Pedley 1999:** J. G. Pedley, *Griechische Kunst und Archäologie*, Köln, 1999.
- Pülz 1989:** S. Pülz, Untersuchungen zur kaiserzeitlichen Bauornamentik von Didyma, Istanbuler Mitteilungen 35, Tübingen, 1989.
- Rossini 2006:** O. Rossini, *Ara Pacis* (Trans. S. Fox), Milan, 2006.
- Rumscheid 1994:** F. Rumscheid, *Untersuchungen zur kleinasiatischen Bauornamentik des Hellenismus*, Mainz, 1994.
- Schede 1909:** M. Schede, *Antikes Trauffleisen-Ornament*, Strassburg, 1909.
- Schörner 1995:** G. Schörner, *Römische Rankenfriese*, Mainz, 1995.
- Simon-Bauchhenss 1984:** E. Simon-G. Bauchhenss, *Apollo, Iconographicum Mythologiae Classicae (LIMC) II-1/2*, Zürich und München, 1984, 363-464, Abb. 298-353/24-621.
- Smith 1995:** R.R.R. Smith, *Hellenistic Sculpture*, London, 1995.
- Strocka 1981:** V. M. Strocka, *Das Markttor von Milet*, Berlin, 1981.
- Şimşek 2013:** C. Şimşek, *Laodikeia (Laodicea ad Lycum), Laodikeia Çalışmaları 2*, İstanbul, 2013.
- Şimşek 2019:** C. Şimşek, *Laodikeia'da Kazı ve Restorasyon Çalışmalarının 15 Yılı, Laodikeia Çalışmaları 5* (Ed. C. Şimşek), İstanbul, 2019, 1-88.
- Tırpan 1998:** A. Tırpan, *Stratonikeia. Augustus-İmparatorlar Tapınağı*, Konya, 1998.
- Vandeput 1997:** L. Vandeput, *The architectural decoration in Roman Asia Minor: Sagalassos: a case study*, Turnhout, 1997.
- Weigand 1914:** E. Weigand, *Baalbek und Rom, die Römische Reichskunst in ihrer Entwicklung und Differenzierung*, Berlin, 1914.
- Wilberg 1923 :** W. Wilberg, *Forschungen in Ephesos*, Band 3, 1923, 1-90.
- Wiplinger-Wlach 1996:** G. Wiplinger-G. Wlach, *Ephesus 100 Years of Austrian Research* (English by C. Luxon), Vienna, 1996.

Laodicea health altar and analogies in ancient medicine

Laodikya sağlık sembolü ve antik tıpta analogjiler

Özgü Hafizoğlu

Gönderilme tarihi:20.08.2020

Kabul tarihi:28.08.2020

Abstract

Purpose: The purpose of the study was to investigate the bas relief impressions of compositional, structural, figurative meanings of the medical school represented by the Laodicea health altar created in the time of Emperor Caesar Augustus (27 BC–14 AD).

Materials and methods: The golden ratio, the proportional geometry and the structure used in the Laodicea Health Altar's intricate relief were analyzed to find out the analogical relation between mathematics, nature and physics in the development of medicine in this time of melding Greek, Egyptian and Turkish science and philosophy.

Results: It's clear that applications of Egyptian geometry and the integral use of the Golden Ratio on the Laodicea Health altar is considered as the measurement systems. At the same time, Laodicea's medical school used the scientific analogy of the human body, proportions of nature and the golden ratio not only applies to architecture and nature but also to the universe, the human body and medicine.

Conclusion: The discovery of this altar proves that Laodicea and Turkey were at the forefront of the movement from mythos to logos in developing hard science in the medical field as it combined mathematics, physics and the Golden Ratio into medicine.

Key words: Laodicea health altar, ancient medicine, analogical reasoning, mythos to logos transition, golden ratio.

Ozgu Hafizoglu, Laodicea health altar and analogies in ancient medicine. Pam Med J 2020;13:495-507.

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, İmparator Sezar Augustus (M.Ö. 27–M.S. 14) döneminde oluşturulan Laodikya sağlık sunağı tarafından temsil edilen tıp fakültesinin kompozisyonel, yapısal, figüratif anlamlarının temel izlenimlerini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Laodikya'da Sağlık Altar'ının girift rölyefinde kullanılan altın oran ve orantılı geometri ve yapısal özellikleri, Yunan, Mısır ve Türk bilim ve felsefesinin kaynaştığı bu dönemde tıbbın gelişiminde matematik, doğa ve fizik arasındaki analogik bağlantıları bulmak için analiz edildi.

Bulgular: Bu incelemede Mısır geometrisinin uygulamaları ve Altın Oran'ın Laodikya Sağlık sunağı üzerindeki bütünsel kullanımının ölçüm sistemleri olarak kabul edildiği açıktır. Aynı zamanda, Laodikya'nın Tıp Fakültesi, insan vücudunun bilimsel analogjisini, doğanın oranlarını ve altın oranı sadece mimari ve doğa için değil, aynı zamanda evren, insan vücudu ve tıp için de kullanmıştır.

Sonuç: Bu sunağın keşfi, Laodikya ve Türkiye'nin, matematiği, fiziği ve Altın Oranı tıpta birleştirerek tıp alanında temel bilimlerin geliştirilmesinde mitostan logosa hareketin ön saflarında yer aldığını kanıtlıyor.

Anahtar kelimeler: Laodikya sağlık altarı, antik tıp, analogik düşünme, mitostan logosa geçiş, altın oran.

Hafizoğlu Ö Laodikya sağlık sembolü ve antik tıpta analogjiler. Pam Tıp Derg 2020;13:495-507.

Introduction

'When health is absent, wisdom cannot reveal itself, art cannot manifest, strength cannot fight, wealth becomes useless, and intelligence cannot be applied.'

Attributed to Herophilus

In 2019 AD, Prof. Dr. Celal Şimşek, who is an archeologist and head of the Laodicea Excavations for Pamukkale University, discovered the Laodicea Health Altar (Figure 1), a powerful artifact of history that stayed silent and buried under ground for over 2000 years. This altar revealed the connection between the mythos medicine of the ancient Greeks as it transitioned to and melded with the scientific logos mind of the Romans as the two worlds synthesized and together created powerful insights into modern medicine [1].

Symbols like the Laodicea Health Altars were meant to serve as analogical or metaphoric figures to help humans perceive the connections with reality behind surface impressions of compositional, structural, figurative meanings of the reliefs, these natural figures so neatly and precisely carved on these stones in ancient times [2-4]. Within the relief of the Laodicea Health Altar there is a great story based on the Herophilus Medical School in ancient Laodicea, where legend holds that Herophilus founded a school strongly based on historical development

of the transition from mythology to analogical scientific reasoning and methodology practiced in modern medicine [5].

Aims of the present study are to analyse and obtain all these above mentioned scientific transition story carved on the Laodicea Health Altar.

In ancient Laodicea, Turkey, scene of the last of the seven churches mentioned in the Book of Revelation, there was an enlightened medicine school that obtained its perfection under Themison of Laodicea. This is the medical school where the powerful Laodicea Health Altar was created. Analyzing the scientific analogies of the altar, this article will reveal how the medical school led the transition process from ancient Greek science and history, the stories of gods, goddesses, and heroes (mythos) to that of the Roman Empire through the gradual development of pure science, rational philosophy and logic (logos). In that respect, the golden ratio, the proportional geometry and the structure used in the Laodicea Health Altar's intricate relief were analyzed to find out the analogical relation between mathematics, nature and physics in the development of medicine in this time of melding Greek, Egyptian and Turkish science and philosophy. These are the first interpretations of Laodicea Health Altar foreshadowing modern medicine.



Figure 1. Laodicea health altar

These are two of eight altars designed in ancient times (approximately 27 BC-24 AD) discovered by Professor Celal Şimşek in 2019 at Laodicea from the Herophilus Medical School. This was one of the first schools to separate medicine into different professions https://denizlilyim.com/wp-content/uploads/2016/10/laodikeia-saglikla_ilgili_altar_kabartamasi.jpg

What was the hidden science behind that mysterious Laodicea Health altar?

Hidden in these altars are powerful secrets and information that the marble kept safe and alive for years despite repeated burning, melting and destruction of the ancient city. These carvings represent a shift from the idea of metaphors and mythos of the Greeks to the idea of more visual analogies on the geometrical and algorithm foundation of modern science's base mathematics, the golden ratio. The composition of the figures and each of their dimensions and their alignment reveals the meaning of overall geometry and the system of it. The altar's bas relief transfers and translates the information and ideas of the era it represents to modern medicine.

What ideas and the information of the era does the altar represent?

First, the human mind has always favoured visual content over words. Images were the first means with which humans began to communicate. Often these expressed symbolic meanings that today are our best and only hints at history. These two historical Laodicea altars were carved as a form of communication responding to different frames of references in emerging thought: sharing inner or outer experiences in medicine and science, often using dogmatic, empiric or methodical means of transmitting social, religious, or cultural values while promoting messages or products, entertaining, explaining natural phenomena or talking about a certain natural event or human body. They were designed to be exhibited, to support the system of observation which creates the motivation underlying the images in this visionary medical school.

The relief of this Laodicea marble altar presents drawings that align geometrically with mythos and logos as science began to synthesize these two schools of thought. The base geometry of the altar aligns the composition of the natural figures systematically. The composition of the figures well aligns the meanings analogically. This invites the other question: How were these analogies meant to make a point about the latter vision by use of the former thought? How did these two philosophies of religion, mathematics, astronomy, physics, medicine, chemistry blend together as the

Laodicea Medical School attempted to preserve and synthesize both wisdoms.

How in fact, was this altar meant to make a point especially about the medicine by use of all these natural figures carved on it?

Mythos to logos: the emergence of analogy in ancient science

In the earliest, "mythos" stage of human development, Greeks saw natural phenomena as being caused by clashing personalities of gods and goddesses, (mythos) and created highly imaginative narratives and stories to support their visions and theories. Interpretations of the first origins of the universe were mythological explanations, passed down in ancient texts. In later Roman times, however, especially in the time of Emperor Augustus (27 BC-14 AD) [6, 7], natural events were explained by impersonal natural causes, which were transformed and translated by more logos or scientific analogy.

The Laodicea Health Altar was crafted in this important transitional era where thought moved from mythos to logos and presents detailed analogical information as a symbol of the scientific and philosophical mindsets of the era, opening doors to the realm of both the philosophy and the science, revealing multiple meanings from multi-dimensional perspectives. In that respect it is important to question and observe the synthesis of philosophy and science of the ancient time in which these altars were designed. Understanding mythos and logos provides insight into the analogical reasoning scaffolding that underlies the analysis of the philosophical and the scientific origins of the time.

In this context, it may offer modern physicians and scientists possible hints to integrate the spiritual, symbolic, structural, functional, casual analogies often foreign to modern allopathic medicine. This is increasingly important as mankind attempts to reintegrate the mindset of nature into the world of medical science and health. It can also help heal the rift between science and spirituality.

Mythos:Dogmatism/Rationalism,Empiricism in medicine

Dogmatikoi epilogismós

Mythology, literature, and religion can serve as a lens for better understanding what a culture (or cultures) considers important, including natural figures, beliefs and meanings. An exploration of Asia Minor and the surrounding mythologies of Greece, Rome and Mesopotamia highlights the use of transcendent symbols often used in converting story to science, most importantly natural figures like snakes, raven (corvus corax tibetanus), laurel tree (alanza laurus nobilis), earth, world, lion's feet and columns etc. Asia Minor, known for its rich history of weaving together discerning and nurturing myths, was open to creative thought, thought that became a basis for scientific theories opened up by inventions and discoveries. At that point a new question arises: How certain classical civilizations utilized those and other natural figure imageries?

Literature also reveals a wide range of multilayered views and those imageries on how certain classical civilizations utilized those and other natural figure imageries. Snakes in particular have held multiple and multi-layered meanings for mankind, starting with Adam and Eve's serpent in the Garden of Eden to the symbol of modern medicine [8]. In that respect, analysis of snake imagery and metaphor and the power associated with them allows us to understand the ancient connection between humans and snakes, rebirth and renewal [9]. Prior to the Romans, Greeks applied snake power to mythologies in both positive and negative manners. For Medusa the goddess whose hair was made of snakes, she is a taker of life, but in her death, she provides life. Aesclepius snakes had the ability to heal and remove the illness from the body [10]. Of course, these mythologies would then influence Roman mythologies and in the Roman cult coming from the previous dogmatic Greek belief system, natural figures embodied the mother goddess and made the connection between birth, life and death explicit. In Mediterranean cultures snake or serpent imagery is ingrained with its shedding of skin to reveal renewal and new life. Snakes were seen as bringers of death and antidotes as the vehicles of what is both benevolent and malevolent. That's why snakes were a common

symbol to the ancient Greeks and Romans, showing the healing and destructive power associated with these reptiles as well as the fear and awe they elicit [11].

Snakes as images of the divine embodied the power of kingship as well as the power to overcome death. They were the symbols of yin yang that carries energy up through the body and connects the physical and spiritual realms aligned with the entire multiverse and with the cosmic intelligence and as Descartes stated in the essence of spirit, at the pineal gland namely to serve as a support for blood vessels and blood circulation [12].

Logos: methodism in medicine

Analogismós

Logos is more a function of the left-brain based logic than mythos, which is more right-brain based on metaphors and imagery. Logos thought gave medical scientists and physicians a more concrete base of understanding of both body and brain dynamics than mythos. In synthesizing mythos and logos, the Laodicea Health Altar is a symbol of historic and emerging schools scientific thought at that time. It is important to understand how this was developed in the times of the half century before 0 AD, and how these analogies were transferred to the knowledge of medicine supported by a concrete base of logos understanding of scientific experiences.

Primarily, ancient mythos meant contemplation of the central topics like the creation of the world, fundamental substances, and the mythological order behind everything in nature. At that time, medicine was strongly linked to religious views [13]; the harmony and order seen in nature were considered as the laws of nature which could be opened to human conception towards scientific experiences and methodism in mathematics, geometry, astronomy, physics and music. Now the question is how this mythos to logos, dogmatism to methodism, transformation happened. How did scientific developments help shape the way ancient people thought?

In Laodicea and surrounding countries, ancient philosophers began to observe the universe not just on the planetary coordinate system but made calculations of spatial and

volumetric systems, ultimately challenging conceptions and beliefs about the nature of the external world and medicine. Early philosophers had used the ideas of Aristotle and Ptolemy to form a geocentric theory of the universe. In this early conception, concentric spheres surrounded the fixed or motionless earth. From Thales to Ptolemy the center of the antique world was the Earth, (the geocentric model) surrounded by circles of the Sun, the Moon, the planets and the fixed stars [14].

Building on this information, ancient Turks thought the universe took the form of a dome rotating at a uniform speed around an ecliptic wheel with a pole of gold or iron perpendicular to it [15]. Likewise, the Egyptian's developed the Sun calendar which is the same system moderns use today. They were well aware of rotational movement of the spheres around a center fire [16]. Those analogies all brought the idea of the art of science and art of medicine in connection. It was not until Copernicus in 1542 and Galileo in 1642 that the current idea of planetary motion evolved from the antiquated geocentric planetary alignment to the current heliocentric (sun-centered) model, but this gave the essential idea of heavens and planets in rotation. In medicine, divine motion analogy gave the idea of the human body being an operative, interrelated, autonomous, purposive, and continuously circulating system. Analogy was the most essential reasoning system that is the base of relational thinking and reasoning. It gave rise to information transfers among different scientific domains connecting multiple worlds especially in medicine.

Analogy in medicine- from metaphor to data

The use of analogies within ancient science has been a long-standing and well-respected practice widely used by physicians, engineers and scientists. In ancient times, before the advent of data-driven science, naked eye examination was the basis of medical details and served as teaching aids enhancing memory retention for local based medicine scientists [17]. Analogies that refer to especially anatomy of the human body come in several forms. Some ancient writers, like Empedocles and Alcmaeon, used analogy in a more generalized manner, as in the comparison of the human body to natural phenomena [18]. Scientists perfected their art by utilizing the existing body of knowledge

about a familiar source domain in medicine as well, transferring the information to an unfamiliar target domain [19, 20].

In medicine there exist two situations where some analogies were non-familiar in local environment culture where people had no exposure to elitist culture or familiar that refers to aspects of the outside world everyone knows. In ancient medical history the Hippocratic Corpus, Herophilus, Galen often relied upon this method, serving to create an image for the reader while also teaching vital information. In ancient times people were meant to apply dogmatic treatment methods that they knew. In that respect, Herophilus saw familiar natural world analogies as vital to expand medical knowledge speaking to a less specialized wider audience [21].

As science and engineering were developing, especially in Greek and Roman times, Herophilus was drawing a broader range of more familiar natural world analogies to transfer multiple approaches to the identification of a complex body parts information in the non-medical world. On the contrary to Herophilus, Galen used a more direct, but also more restrictive form, of non-familiar human animal analogy [22]. He described his observations of the body using animal analogy, assuming readers had a strong knowledge base on animal anatomy and physiology, and therefore likely some skills in dissection [23]. Although dissection was a common practise performed by a large number of physicians, his use of narrower domain analogies suggests that he was speaking to a more specialized audience.

Laodicea Health Altar relief is a reflection of this method of describing bodily processes and the structure of body parts in relation to natural world events, creatures and materials, including rocks and trees, birds and beasts. As always, nature is the body's most powerful healer, and doctors both ancient and modern who align and adhere with this principle are often the most successful at using minimal surgical and medical intervention to aid nature's healing power [24]. Additionally doctors are not just the healer but they have responsibility to create a doctrine for a more healthy environment and develop more awareness.

Scientific revelations and analogical reasoning methodology of that era gave rise

to the idea of the heart as the center of the circulating system. The Laodicea Health Altar included a vision of the heart in its relief (Figure 2), showing the school's integrated understanding of the human body and the basis

of all natural sciences. To build this simple but ingenious altar as it combines mythology and science showed the importance of Laodicea as an important center of natural and allopathic medicine.

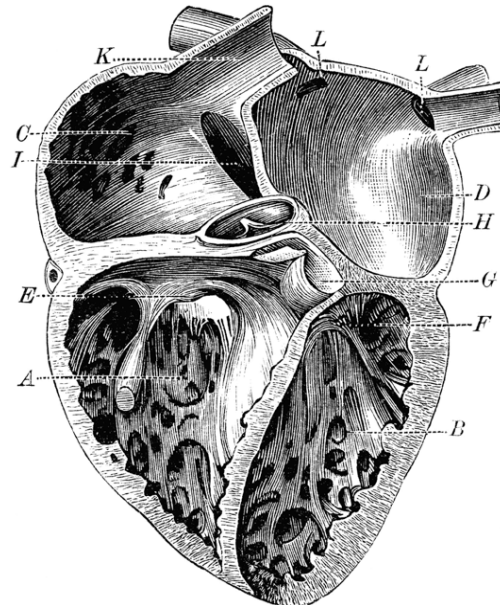


Figure 2. Vitruvian heart

Source: Steele, Joel Dorman Hygienic Physiology (New York, NY: A. S. Barnes & Company, 1888) <https://imgbin.com/png/U9hC5s1m/vitruvian-man-heart-human-anatomy-human-body-png>

Laodicea health altar: connecting multiple worlds

As the crossroad between Greece, Egypt, Europe, India and China- basically where East meets West- Asia Minor was also a center of information transfer, particularly in the transition from mythos to logos. The development in mathematics, geometry, physics, astronomy and in medicine brought the idea of centrality, and the divine motion around, and finally the idea of systems. That may be another reason why in 30 BC, the Romans strategically captured Alexandria and came to dominate the known world in engineering and commerce. The Augustan-era philosopher Strabo termed Rome as the 'greatest emporium in the world' [25]. With Rome's focus more on managerial activity than creative expression, Rome combined the logos side of scientific activity with a great engineering system, linking ancient and new cities by roads and bridges as they established Rome as *'the heart of the world'* [26].

By this measure, Rome would be the heart of the world as other market cities would geographically surround it and allow money and commerce to circulate throughout, much like the human bloodstream. By idiom, this is

portrayed as "all roads lead to Rome" [27]. In the illustration below, the heart cavity is seen as the center of Laodicea health altar, just as Rome was seen as the center of the known world [28]. On the mindset of the altar these are the meanings settled when the dome is seen as the world. If the dome corresponds to the concept of the universe, then the meaning of the heart may refer to the centrality and the divine motion around it. If the dome is seen as the brain the meaning of the heart changes. On the Laodicea health altar the heart carving relief is so remarkable that the raven represents the arterial blood as it reflects the light on its positive articulated surface and dirty blood is represented with a negative articulated shadowed surface. The head of the raven being directed to the dome may refer to the arterial blood being connected to the brain (Figure 3). In mythology raven a most clever species ever is the representation of mind, memory, creativeness, healing, prophecy, wisdom, introspection, divine mind, regeneration, stability, higher consciousness, finding peculiar light in the darkness, being in between two worlds. Those are figures are mostly used on the other altars of the era (Figure 4) as the symbol of health, wealth and power and unity.



Figure 3. Overlap of this illustration shows the heart cavity in the relief of the altar

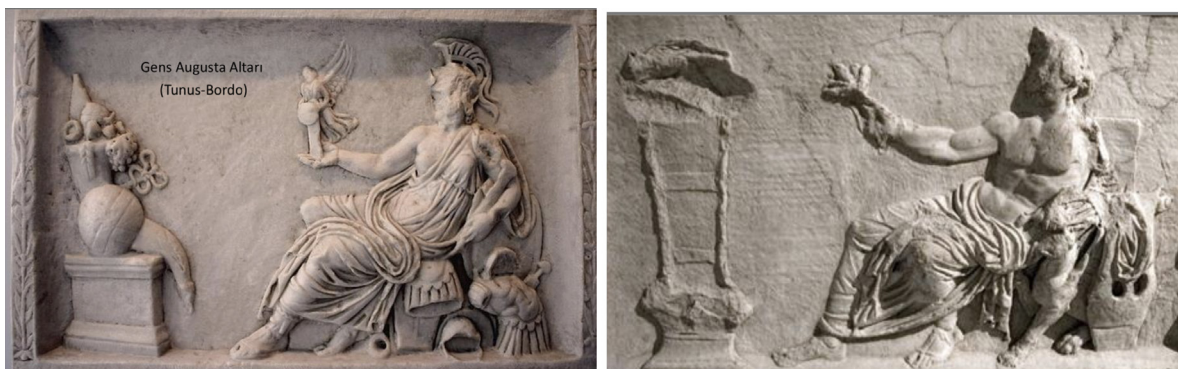


Figure 4. Gens Augusto altar (on the left side) & Actium Apollon altar (on the right side)

In these two similar reliefs, both of these altars were built in the time of Augustus that makes reveal the above mentioned idea indicating the similar figures carved on them. The first is Roman, with Gens Augusto Altar Source: <https://books.openedition.org/efr/5733-victoria> on the right hand and sitting on the weapons. On the right is the Greek symbol, Actium Apollon Altar-laurel branch in the right hand and three feet symbol of power, wealth and health Source: <https://www.cointalk.com/threads/statue-of-actian-apollo-on-sestertius-of-gordian-iii.310964/>

The golden ratio

In ancient times, some scientists were well aware that there existed an analogical relationship between the universe, the earth, nature and the human being, and they found a way of proving this relationship in the Golden Ratio. These all exist with certain proportions and with certain patterns found in nature's algorithm. This means there exists a certain

proportional repetitive isomorphic pattern, from micro to macro scale, from human body parts and to nature world events analogically corresponding to each other. The idea brought the great geometrical and proportional order of the Golden Ratio which relates mathematics, geometry, physic, astronomy and finally the art of medicine as well. Those relations among all the great patterns of nature are hidden behind a secret key; this 'golden ratio' (Figure 5).

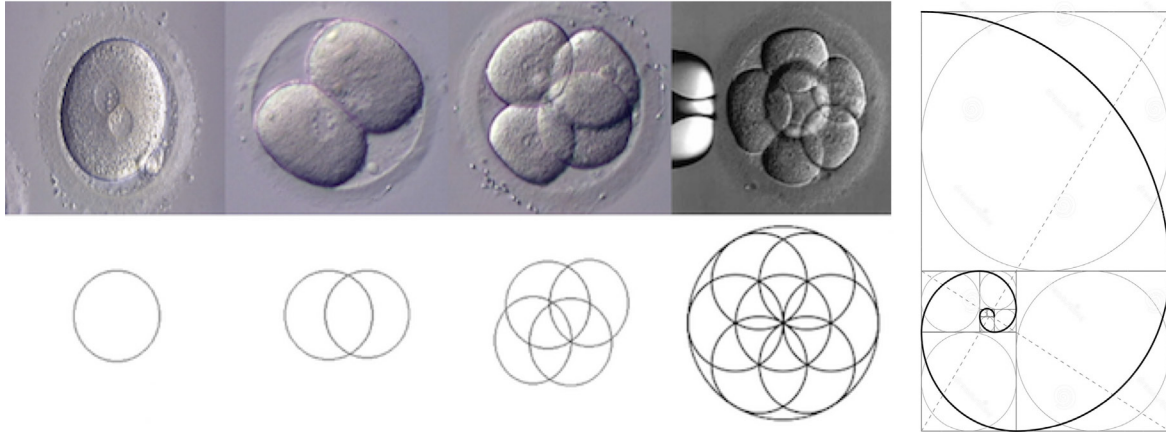


Figure 5. Sacred geometrical representations of the stages of cellular division
 Source: <http://bit.ly/2xV2o5q>

The Laodicea Health Altar relief sculpture addressed the concept of organizing pictures and scenes in narrative sequences, creating real visual objects that aimed to transmit medical and scientific information by constructing an illusory physical space that embraces and accompanies the emblematic episode being narrated. To identify a means of visual communication capable of rendering geometrical/proportional systems, the underlying Egyptian structure and the relationship between the time when the work was viewed and the natural world represented in the work by reconstructing the depicted space in three dimensions.

Results

When the proportional geometry and the structure used in the scene are analyzed, it's clear that applications of Egyptian geometry and use of the golden ratio (Figure 6) on Laodicea Health Altar is considered as the measurement systems. At the same time, Laodicea's medical school used the analogy of the human body and the golden ratio, proving this formula not only applies to architecture and nature but also to the universe, human body and medicine as well. As always, nature is the guiding light.



Figure 6. Laodicea health altar and golden ratio



Figure 7. Laodicea health altar and geometric articulations



Figure 8. Great mathematics behind Laodicea health altar

All those above referenced meanings were structured on a geometrical proportional base system. This structure emerged from the algorithm of nature or the ratio found in nature carved on the altar as the seat of extensive scientific enrichment in medicine (Figure 7). The visual axes were structured based on the mathematical and geometrical articulations. Geometric visual connections were used as the base for the articulation of the figures referring to the meanings (Figure 8).

This altar, now converted and transformed into the modern symbol of the Pamukkale Medical Journal, is how the author interpreted the Laodicea Health Altar from its ancient genius into an intricate symbol of modern medicine and scientific thought. The medical journal has adopted the symbol with a new design as its basis for showing the importance of the Laodicea/Denizli area in the development of human thought and the region's transcendent medical vision (Figure 9).



Figure 9. Egyptian Sacred geometry based on cell division, golden ratio applied to the altar

The altar composition represents analogical reasoning methodology applied across different disciplines of science, mathematics and medicine. In medicine this sculpture corresponds with the structure and function of the human body. In social science the composition corresponds with the system of the emperium of the Augustan era. In physics the composition corresponds with the motion of the universe, the idea of a central force and the divine motion around it. The figures of the whole composition were structured using mathematics, proportional

geometry and golden ratio alignments on the altar. These alignments clarify the relational predicates between mathematics, nature and physics in the development of medicine in this ancient era melding Greek, Egyptian and Turkish science and philosophy integrated on one dynamic composition.

As a conclusion, given the historic times and genius behind the Laodicea health altar, perhaps the ancient discovery can be a base for new theories in medicine to allow us to connect the

future and past while discovering the emerging power of mythos and story in the human body. In a pandemic time when nature is demanding mankind re-think how it manages the world's resources and medicine against the demands of a growing population, it is likewise requiring a more sustainable and visionary approach to global medicine, one that maximizes the body's natural healing power.

Ultimately, analogies from both metaphor and nature are deeply entrenched in medical schools and have no doubt been useful for developing science in medical education and clinical practice. It is worth noting that mythos can be the base of transcendent metaphors especially in vivo context where more unknowns exist than knowns. Analogical inspirations on the other hand, are compatible with the growth of scientific knowledge between expansive philosophical thinking (mythos) and a very grounded reality (logos).

What makes knowledge based on very grounded reality is aligning different layers of natural phenomena and corresponding the parts with the perfect proportion of nature; the golden ratio. The golden ratio is also intricate to the emerging science of quantum computing and quantum medicine, seen by many as the best hope for mankind finding the answers to the globe's emerging problems of population and scale. One of the most important hidden secrets of this altar is showing mankind how to restore science and spirit to their past genius and connection.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Staden HV. Herophilus: the art of medicine in early Alexandria, Cambridge University Press 1989, 1989;26:284-386. [https://doi.org/10.1002/1520-6696\(199010\)26:4<384::AID-JHBS2300260410>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1520-6696(199010)26:4<384::AID-JHBS2300260410>3.0.CO;2-I)
2. Şimşek C. Antik dönemde Lycos (Çürüksu) vadisinde kültürel ve ekonomik yaşam, Arkeoloji ve Sanat Dergisi 1999;92:2-8. Available at: <https://pamukkale.academia.edu/CelalŞimşek>. Accessed June 2, 2020
3. Şimşek C. Ancient city Laodikeia. Denizli 2007;38-50. Available at: <https://pamukkale.academia.edu/CelalŞimşek>. Accessed June 2, 2020
4. Şimşek C. Lykos Vadisi içinde yer alan Laodikeia. 10. yılında Laodikeia 2003-2013, Laodikeia çalışmaları 3rd ed. Şimşek C. İstanbul, 2014;33-69. Available at: <https://pamukkale.academia.edu/CelalŞimşek>. Accessed June 2, 2020
5. Tite PL. The apocryphal epistle to the Laodiceans an epistolary and rhetorical analysis. Leiden Boston 2012. Available at: <http://site.ebrary.com/lib/daystar/Doc?id=10590538> (1). Accessed April 31, 2020
6. Şimşek C. Geç antik çağ'da Laodikeia", Geç antik çağ'da Lykos vadisi ve çevresi, Ed. Şimşek C, Kaçar T. İstanbul 2018;81-116. Available at: <https://pamukkale.academia.edu/CelalŞimşek>. Accessed June 2, 2020
7. Huthner U. Early christianity in the Lycus Valley. Clearance Center: Danver MA USA 2013.
8. Shotter D. Augustus Caesar, Lancaster Pamphlets: London and New York 1991. <https://doi.org/10.1017/S0009840X00286770>
9. Lapatin K. Mysteries of the snake goddess: art, desire, and the forging of history. 2nd ed. Da Capo Press 2003.
10. Edelstein EJ, Edelstein L. Asclepius: a collection and interpretation of testimonies. 2nd ed. The John Hopkins Press. Baltimore 1945. J Philos 1948;45:613-613.
11. Kershaw SP. The Greek myths: gods, monsters, heroes, and the origins of storytelling. 1st ed. Robinson: London 2007.
12. Zrenner C. Theories of pineal function from classical antiquity to 1900: a history, Pineal Research Reviews 1985;3;1-40. <https://doi.org/10.1177/014107688407701235>
13. Synod Of Laodicea. 0363-0363 – Synodus Laodiciae – Documenta Omnia. Available at: <http://www.ccel.org/ccel/schaff/npnf214.html>. Accessed May 24, 2020
14. Suntola T. The short history of science – or the long path to the union of metaphysics and empiricism, Physics Foundations Society 2018.
15. Jones A, Taub L. Eds. Greek and Greco-Roman. The Cambridge history of science, Cambridge: Cambridge University Press 2018;161-482.
16. Duiker WJ. & Spielvogel JJ. World history. Wadsworth Cengage Learning. Boston MA 2008.
17. Singer C. Underwood EA. A short history of medicine. 2nd ed. Oxford Clarendon Press 1962;48-49. Available at: <https://archive.org/details/B-001-000-135>. Accessed May 26, 2020
18. Longrigg J, Heinrich VS. eds. Herophilus: the art of medicine in early Alexandria Pp. Xliii 666. Cambridge University Press 1989. The Classical Review 1990;40:238-240. <https://doi.org/10.1017/S0009840X00253444>
19. Hesse MB. Models and analogies in science. 1st ed. University of Notre Dame Press 1966.
20. Koestler A. The act of creation. 1st ed. London: Hutchinson Print 1964.

21. Longrigg J. Anatomy in Alexandria in the third century BC. *Br J Hist Sci* 1988;21:455-488. <https://doi.org/10.1017/S000708740002536X>
22. Jacques J. Greek medicine from Hipokrat to Galen, *Studies in ancient medicine*, Leiden Boston 2012;40. <https://doi.org/10.1163/9789004232549>
23. Staden VH. The discovery of the body: human dissection and its cultural contexts in ancient Greece. *Yale J Biol Med* 1992;65:223-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2589595/>. Accessed July 5, 2020
24. Jackson R. *Doctors and diseases in the Roman Empire*. London British Museum Press 1995;20-25.
25. Strabo. ed. Jones HL, *The Geography of Strabo*. Cambridge, Mass.: Harvard University Press, London: William Heinemann, Ltd. 1924. Available at: <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Perseus:text:1999.01.0198>. Accessed July 20, 2020
26. Freeman C. *Egypt, Greece and Roma: civilizations of the ancient Mediterranean*. 1st ed. Oxford University Press, Inc New York 1996.
27. Russell DA. *Wilson NGr Menander rhetor*. 1st ed. Oxford University Press: Oxford London Glasgow 1981.

Acknowledgement

I would like to express special thanks of gratitude to Prof. Dr. Selçuk Yüksel who gave me this golden opportunity to do this wonderful design project for Pau Medical Journal, his insightfulness is vital for the development of medical science. I would also express my sincere appreciation for the great support provided by Prof. Dr. Celal Şimşek, who always encourages scientific works to enlighten our future. And also special thanks Pau Medical Journal Editorial Board for the great scientific works they are doing.

Appendix



Pau Medical Journal Logo Tasarımı



<https://youtu.be/aWfo55x0UX8>
Scan to see the video of the design process

Marin-Amat syndrome

Marin-Amat sendromu

Zehra Yalçındağ, Ahmet Doğuçem Marangoz, Selma Tekin

Gönderilme tarihi: 28.01.2020

Kabul tarihi: 05.05.2020

Abstract

Involuntary contraction of one or more muscle groups during voluntary contraction of the muscle group innervated by different nerves or different peripheral branches of the same nerve is defined as synkinesia. Synkinesia is one of the most common long-term complications of facial paralysis. Marin Amat syndrome is a rare type of synkinesia that occurs when the jaw is fully opened or the involuntary closure of the eyelids during lateral movement of the jaw. It has been suggested that aberrant regeneration of nerve 7 and incorrect innervation between nerves 5 and 7 may be responsible for this syndrome. In this case report, a 31 years old male patient presented to our clinic with involuntary closure of the left eyelid during laughing and mouth opening-closing movements 1 year after a peripheral facial paralysis. Marin-Amat syndrome, a rare synkinesia, is important to remember in patients with involuntary closure of the eyelid with jaw opening or laughter after peripheral facial paralysis.

Key words: Marinamat syndrome, facial paralysis, trigeminal nerve, synkinesia, botox treatment.

Yalçındağ Z, Marangoz AD, Tekin S. Marin-Amat syndrome. Pam Med J 2020;13:813-815.

Özet

Farklı sinirler veya aynı sinirin farklı periferik dalları tarafından inerve edilen kas grubunun istemli kasılması sırasında eş zamanlı, bir veya daha fazla kas grubunun istemsiz kasılması sinkinezi olarak tanımlanır. Sinkinezi, fasyal paralizinin uzun vadeli ve en sık komplikasyonlarından biridir. Marin Amat sendromu çenenin tamamen açılması veya çenenin laterale doğru hareketi sırasında göz kapaklarının istemsiz kapanması şeklinde ortaya çıkan nadir görülen bir sinkinezi çeşididir. Yedinci sinirin aberan rejenerasyonu ve 5 ve 7. sinirler arasındaki hatalı inervasyonun bu sendromdan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu olgu sunumunda 31 yaşında erkek hasta geçirilmiş periferik fasyal paraliziden 1 yıl sonra gülme ve ağız açma-kapama hareketleri sırasında sol göz kapağında istemsiz kapanma yakınması ile kliniğimize başvuran, Marin Amat Sendromu düşünülerek botilismus toksini A uygulanan bir vaka sunulmaktadır. Nadir görülen bir sinkinezi olan Marin-Amat sendromunun periferik fasyal paralizisi sonrası gelişen çenenin açılması veya gülme ile birlikte göz kapağında istemsiz kapanma semptomu olan hastalarda akla gelmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Marinamat sendromu, fasyalparalizi, sinkinezi, trigeminalsinir, botoks tedavisi.

Yalçındağ Z, Marangoz AD, Tekin S. Marin-Amat sendromu. Pam Tıp Derg 2020;13:813-815.

Introduction

Involuntary contraction of one or more muscle groups during the voluntary contraction of the muscle group that is innervated by different nerves or different peripheral branches of the same nerve is defined as synkinesia. Synkinesia is one of the most frequent and long term complications of facial paralysis. There are many patterns of synkinesia. However, the most common is the upward movement of the lateral

oral commissure and upper lip during blinking or closing. It can also be in the form of eyelid closure or autonomic synkinesia during talking or laughing. Marin Amat syndrome is a rare type of synkinesia that occurs when the jaw is fully opened or the involuntary closure of the eyelids during lateral movement of the jaw. It has been suggested that aberrant regeneration of nerve 7 and incorrect innervation between nerves 5 and 7 may be responsible for this syndrome. In this case report, a 31-year-old male patient presented

Zehra Yalçındağ, Research Ass. Pamukkale University Medical Faculty Neurology Department, Denizli, Turkey, e-mail: zehrayalcindag@gmail.com (orcid.org/0000-0003-3388-2831) (Corresponding Author)

Ahmet Doğuçem Marangoz, Research Ass. Pamukkale University Medical Faculty Neurology Department, Denizli, Turkey, e-mail: doguceemm@gmail.com (orcid.org/0000-0001-7647-3435)

Selma Tekin, Ass. Prof. Pamukkale University Medical Faculty Neurology Department, Denizli, Turkey, e-mail: selmabilgintekin@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1999-0510)

to our clinic with the complaint of involuntary closure of the left eyelid during laughing and mouth opening-closing movements 1 year after peripheral facial paralysis, and was treated with Botilismus toxin A with Marin Amat syndrome.

Case

A 31-year-old male patient was diagnosed with peripheral facial paralysis due to left ear pain, numbness in the left half of his face and withdrawal to the right mouth, and inability to close the left eyelid. The patient complained about involuntary closure of the left eyelid when he laughed or eaten after about a year. The patient also complained of sputtering on the left eyelid and left half of the face. It was observed that the eyelid was unintentionally closed and blepharospasm-like contraction developed. This movement in the eyelid showed improvement with the termination of laughter (Figure1).



Figure 1. Significant facial synkinesia before botox treatment

Similar findings were also observed during chewing. No pathology was detected in the cranial magnetic resonance imaging of the patient. Botulinum toxin was applied to the patient. After treatment, it was found that the closure of the left eyelid was reduced concurrently with laughter (Figure 2).



Figure 2. Improvement in ptosis after botox treatment

Discussion

Facial synkinesia is defined as involuntary movement in the other part of the face accompanied by voluntary contractions in one part of the face that occurs following atypical reinnervation of the facial nerve. Facial paralysis or facial nerve grafting may cause facial nerve synkinesia [1]. In this case, faecal synkinesia occurred approximately 1 year after facial paralysis. However, the development of synkinesia in patients with severe facial paralysis may be earlier. MarcusGunn, Inverse MarcusGunn phenomena and Marin-Amat syndrome are forms of facial synkinesia that can be confused with each other and whose pathophysiological mechanisms are not fully understood [2]. Marcus Gunn phenomenon; is a common synkinesia in patients with congenital ptosis. With the opening of the jaw, the upper eyelid opens and ptosis improves.

It has been shown that there are abnormal connections between the motor branches of the external pterigoid muscle innervating the trigeminal nerve and the superior branch of the oculomotor nerve that innervates the superior of the levator palpebra (false innervation between the 3rd and 5th cranial nerves) [3-5].

In reverse Marcus Gunn syndrome, the upper eyelid closes by opening the jaw. Improper firing between the third and fifth cranial nerves is thought to be responsible for this syndrome. Although it is not clear, it has been suggested that there are abnormal neural connections in the innervation of the superior muscle of the levator palpebra and that the levator palpebral superior is not related to the 3rd nucleus and that the 5th nucleus is innervated by the external pterygoid branches [1, 5]. Valve closure mechanism is caused by inhibition of levator palpebra superior rather than orbicularis oculi contraction as seen in Marin-Amat syndrome. The LPS may be linked not only to the third core, but also to the outer pterygoid portion of the fifth core. The exact level of this abnormal connection is controversial.

In Marin-Amat syndrome, blepharospasm occurs in the affected eyelid by opening the jaw or lateral movement. It is usually acquired and develops after peripheral facial paralysis. Marin-Amat syndrome has been suggested to result from acquired anastomosis of the trigeminal (CN V) and facial (CN VII) nerve innervating multiple muscle groups [2]. Whether the reverse Marcus Gunn phenomenon and Marin-Amat syndrome is different is controversial. While some authors think that both express the same disorder [3, 4], there are views suggesting that the two syndromes are different [5].

The most common treatment modalities for patients with Marin-Amat syndrome today are: Botulinum toxin type A injection, facial neuromuscular training, biofeedback method, selective neurolysis or myectomy [6]. Botulism toxin treatment may be beneficial on blepharospasm [6, 7]. In our case, it was found that the closure of the left eyelid concomitantly decreased with laughter after low-dose botulinum toxin type A injection. In addition, resection of preseptal orbicularis ocular muscle has been reported to be successful. It is important that Marin-Amat syndrome, a rare synkinesis, be considered in patients with involuntary closure of the eyelid with jaw opening or laughter developing after peripheral paralysis.

Conflicts of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Rana PV, Wadia RS. The Marin-Amat syndrome: an unusual facial synkinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:939-941. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.9.939>
2. Jethani J. Marin-Amat syndrome: a rare facial synkinesis. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:402-403. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.33842>
3. Pavone P, Garozzo R, Trifiletti RR, Parano E. Marin-Amat syndrome: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1999;14:266-268.
4. García Ron A, Jensen J, GarrigaBraun C, Gómez E, Sierra J. Marin-Amat and inverted Marcus-Gunn syndrome. Two case reports. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:324-326. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.01.017>
5. Lubkin V. The inverse Marcus Gunn phenomenon. An electromyographic contribution. *Arch Neurol* 1978;35:249. <https://doi.org/10.1001/archneur.1978.00500280067015>
6. Lai CS, Lu SR, Yang SF, et al. Surgical treatment of the synkinetic eyelid closure in Marin-Amat syndrome. *Ann Plast Surg* 2011;67:498-501. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e318201fdc3>
7. Davis G, Chen C, Selva D. Marcus Gunn syndrome. *Eye (Lond)* 2004;18:88-90. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700509>

Authors' contributions to the article

Z.Y. has designed the main idea of the study. The discussion section of the article was written by Z.Y. and A.D.M. S.T. has reviewed and made the necessary corrections and confirmed them. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Informed consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Multiple insufficiency fractures mimicking bilateral sacroiliitis

Bilateral sakroileiti taklit eden multiple yetmezlik kırığı

Hakan Alkan, Ayşe Sarsan, Necmettin Yıldız, Saadet Nur Sena Öztekin

Gönderilme tarihi: 01.06.2020

Kabul tarihi: 17.06.2020

Abstract

The aim of this case report was to represent a case with multiple insufficiency fractures detected in an elderly female patient who was referred to our clinic for the differential diagnosis of bilateral sacroiliitis. A 71-year-old female patient was admitted to our outpatient clinic with the complaint of low back pain and also pain in her both hips and groin. On assessment of her musculoskeletal system, she had limited range of motion for low back and also had bilateral painful hip rotations. Bilateral Faber, Mennel and sacroiliac compression tests were positive. In her laboratory examination, 25-hydroxy-Dvit level was 3 ng/ml and parathormone level was 70 pg/ml. In consistent with physical examination pelvic radiograph revealed bilateral subchondral sclerosis in the sacroiliac joint, narrowing in the coxofemoral joint space, irregularity in symphysis pubis. Sacroiliac magnetic resonance imaging showed diffuse hypointense signal on T1-weighted images and hyperintense signal change on STIR images in the periarticular surfaces of bilateral sacroiliac joints and also fracture lines were detected on T1-weighted images. Subsequently, multiple insufficiency fracture lines were detected on the anterior face of the sacrum, bilateral iliac bones and the pubic ramus on the sacroiliac computed tomography. The patient was diagnosed with multiple insufficiency fractures due to vitamin D deficiency. Vitamin D was replaced and conservative treatment was planned. In conclusion, insufficiency fractures should be considered in differential diagnosis in elderly patients who present with low back pain and who have joint changes that may mimic sacroiliitis in imaging.

Key words: Sacroiliitis, stress fractures, vitamin D deficiency.

Alkan H, Sarsan A, Yıldız N, Öztekin SNS. Multiple insufficiency fractures mimicking bilateral sacroiliitis. Pam Med J 2020;13:817-821.

Özet

Bu olgu sunumunun amacı, bilateral sakroileit ayırıcı tanısı için kliniğimize yönlendirilen yaşlı kadın hastada saptanan multiple yetmezlik kırığı gelişmiş olan olguyu sunmaktır. Yetmiş bir yaşında kadın hasta, bel ağrısı ve ayrıca her iki kalça ve kasık bölgesinde ağrı şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın kas-iskelet sistemi muayenesinde, bel fleksiyonu ve ekstansiyonu kısıtlı ve ayrıca bilateral kalça rotasyonları ağrılı idi. Bilateral Faber, Mennel ve sakroiliak kompresyon testleri pozitifti. Hastanın laboratuvar incelemesinde 25-hidroksi-Dvit seviyesi 3 ng/ml ve parathormon seviyesi 70 pg/ml olarak saptandı. Fizik muayene ile uyumlu olarak pelvik radyografide sakroiliak eklemlerde bilateral subkondral skleroz, koksafemoral eklem aralığında daralma, symphysis pubiste düzensizlik saptandı. Sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme, her iki sakroiliak eklemi oluşturan periartiküler yüzeylerde T1 ağırlıklı görüntülerde yaygın hipointens ve STIR görüntülerinde hiperintens sinyal değişikliği ve ayrıca T1 ağırlıklı görüntülerde kırık çizgileri saptandı. Sonrasında çekilen sakroiliak bilgisayarlı tomografide ise sakrumun ön yüzünde, bilateral iliac kemiklerde ve pubik ramusta multiple yetersizlik kırığı hatları saptandı. Hastaya vitamin D eksikliğine bağlı multiple yetmezlik kırığı tanısı konuldu. D vitamini replase edildi ve konservatif tedavisi planlandı. Sonuç olarak bel ağrısı ile başvuran ve görüntüleme de sakroileiti taklit edebilen eklem değişiklikleri olan yaşlı hastalarda, ayırıcı tanıda yetmezlik kırıkları göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sakroileit, stres kırığı, vitamin D eksikliği.

Alkan H, Sarsan A, Yıldız N, Öztekin SNS. Bilateral sakroileiti taklit eden multiple yetmezlik kırığı. Pam Tıp Derg 2020;13:817-821.

Hakan Alkan, MD. Assoc. Prof. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli, Turkey, e-mail: alkangsc@yahoo.com (orcid.org/0000-0001-8461-9131) (Corresponding Author)

Ayşe Sarsan, MD. Assoc. Prof. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli, Turkey, e-mail: aysa90@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6930-6441)

Necmettin Yıldız, MD. Prof. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli, Turkey, e-mail: necmi74tr@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-1947-4375)

Saadet Nur Sena Öztekin MD. Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli, Turkey, e-mail: senaoztekin@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9237-782X)

Introduction

Stress fractures are caused by repetitive overloading of a bone, exceeding its mechanical capacity [1]. Based on the properties of bone, the stress fractures can be classified as fatigue fractures, insufficiency fractures and pathological fractures [2]. Fatigue fractures occur within normal bone architecture that has been exposed to abnormal or repetitive stresses. On the other hand, insufficiency fractures are subtypes of stress fractures in bones with decreased mineralization and decreased elasticity, leading to a weakened zone of the bone [2, 3]. Finally pathologic fracture refers to a fracture in bone with an existing pathological condition such as tumor or infection [2]. Due to its variable presentation, stress fractures are often misdiagnosed. Under-recognition of stress fractures frequently leads to delayed diagnosis and treatment [2].

Insufficiency fractures may arise in the absence of even minimal trauma which can lead underestimation of these fractures [2]. The diagnosis is even more challenging in uncommonly reported sites of insufficiency fractures such as talus, sternum, first rib, and sacrum [2]. Sacral insufficiency fractures (SIF) are unusual cause of lower back pain and their occurrence is probably overlooked due to the lack of specific symptoms [4]. SIFs may be easily misdiagnosed as another entity. Several reports have previously highlighted the variable and non-specific presentation of SIFs that makes diagnostic challenge [5-7]. In recent case reports, the coexistence of sacroiliitis and SIF has been reported [8, 9]. SIF and sacroiliitis are two conditions that can occur with similar clinical presentation. The diagnostic challenge of detecting SIF in the differential diagnosis sacroiliitis has been rarely reported up-to-date [8, 9].

In this case presentation, we aimed to represent an unusual case with multiple insufficiency fractures detected in an elderly female patient who was referred to our clinic for the differential diagnosis of bilateral sacroiliitis.

Case report

A 71-year-old female patient, who was referred to our hospital for the differential

diagnosis of bilateral sacroileitis, was admitted to our outpatient clinic with the complaint of low back pain and also pain in her both hips and groin. There was no history of any trauma or falls. The patient reported morning stiffness lasting for half an hour in her both hips. Her medical history includes only surgery for lumbar herniated disc. On assessment of her musculoskeletal system, she had limited range of motion for low back and also had bilateral painful hip rotations. Moreover bilateral Faber, Mennel and sacroiliac compression tests were positive. Examination of other systems revealed no abnormality.

In her laboratory examination, erythrocyte sedimentation rate was 39 mm/h, C-reactive protein level was 0.4 mg/dl, 25-hydroxy-Dvit level was 3 ng/ml and parathormone level was 70 pg/ml. These results revealed Vitamin D deficiency as well as parathormone level was slightly higher than normal limit. All the other laboratory findings were within normal limits. Brucella agglutination test was also negative which ordered to rule out brucellosis in the differential diagnosis.

Radiographs of the lumbar spine and pelvis were performed. L2-S1 fixation material due to prior surgery for lumbar herniated disc, findings of spondylosis and osteoporosis were detected in the lumbar radiograph. On the other hand in consistent with physical examination pelvic radiograph revealed bilateral subchondral sclerosis in the sacroiliac joint, narrowing in the coxafemoral joint space, irregularity in symphysis pubis (Figure 1). Dual X-Ray absorptiometry examination was performed due to osteoporosis in lumbar radiography and femoral neck T score was found -3.2 and total hip T score was found -2.7. Based on the findings of pelvis radiography sacroiliac magnetic resonance imaging (MRI) was taken which showed diffuse hypointense signal on T1-weighted images and hyperintense signal change on STIR images in the periarticular surfaces of bilateral sacroiliac joints and also fracture lines were detected on T1-weighted images (Figure 2). Subsequently, multiple insufficiency fracture lines were detected on the anterior face of the sacrum, bilateral iliac bones and the pubic ramus on the sacroiliac computed tomography (Figure 3).

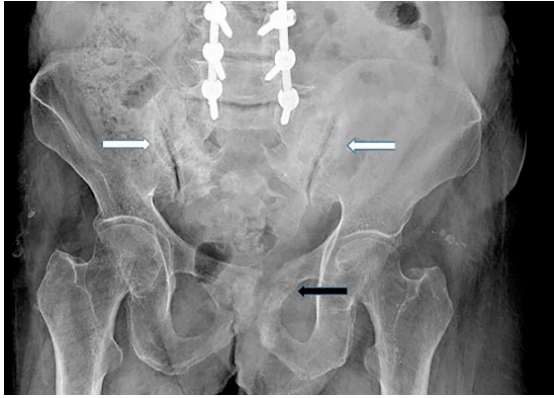


Figure 1. Pelvic radiograph demonstrating bilateral subchondral sclerosis in the sacroiliac joint (white arrows), narrowing in the coxofemoral joint space, irregularity in symphysis pubis (black arrow)

The patient was diagnosed with multiple insufficiency fractures due to vitamin D deficiency. Vitamin D was replaced and conservative treatment was planned as physical therapy along with analgesic therapy. Following physiotherapy, Vitamin D supplementation and adequate analgesia the patient had a considerable recovery.

Discussion

SIF is a type of stress fracture that occurs primarily in elderly women [10]. The diagnostic difficulty of SIFs has previously been recognized. SIFs generally present as non-specific pelvic or low back pain and are often misdiagnosed as other causes of pain [7]. In this case presentation, an unusual case was reported with multiple insufficiency fractures mimicking bilateral sacroiliitis.

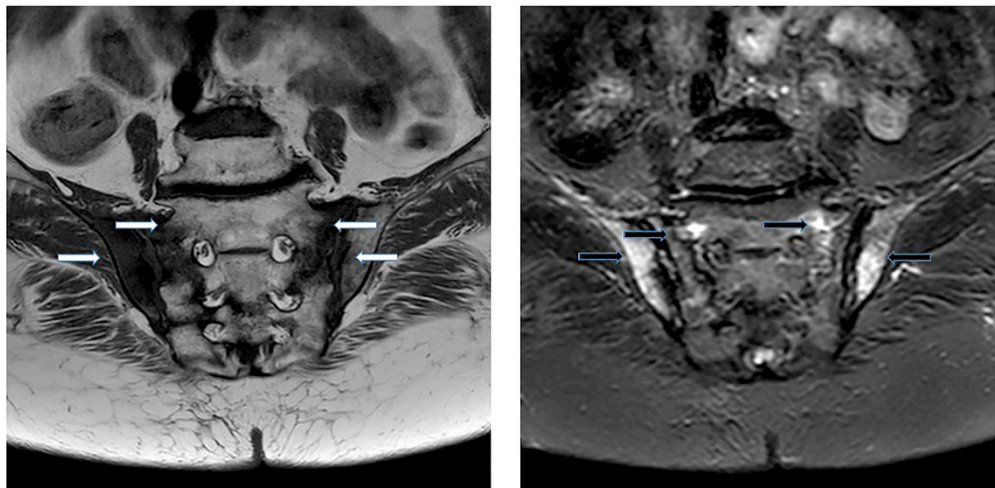


Figure 2. Sacroiliac MRI showing diffuse hypointense signal on T1-weighted image (white arrows) and hyperintense signal change on STIR image (black arrows) in the periarticular surfaces of bilateral sacroiliac joints and also fracture lines were detected on T1-weighted image

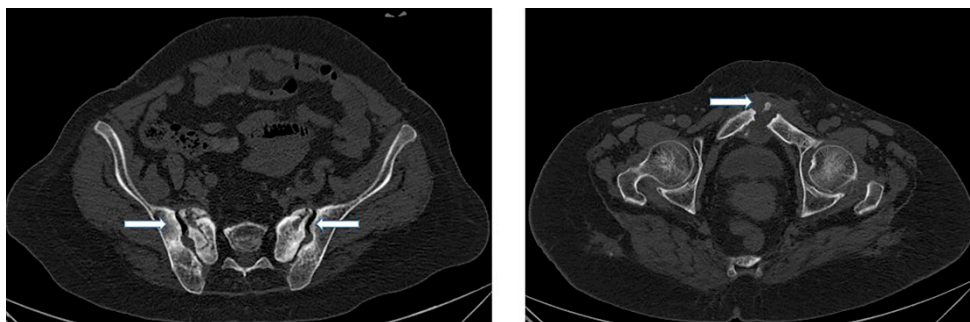


Figure 3. Sacroiliac computed tomography revealed multiple insufficiency fracture lines on the anterior face of the sacrum, bilateral iliac bones and the pubic ramus (white arrows)

Patients with insufficiency fractures frequently present with poorly localized, ill-defined pain and occasional nocturnal exacerbation. It is therefore prudent to maintain a high index of suspicion in patients with positive risk factors who present with atypical bone pain [11]. The risk factors include rheumatoid arthritis, Paget disease, radiation therapy, glucocorticoid-induced osteopenia, multiple myeloma, and hyperparathyroidism [7, 10]. In a recent case report, four cases of missed SIFs mimicking lumbar spine pathology were identified and treated subsequently [7]. Similarly our patient had nonspecific low back pain along with medical history of surgery for lumbar herniated disc.

A good clinical examination along with proper radiological investigation facilitates early diagnosis of insufficiency fracture [2]. A number of imaging techniques can be used to diagnose SIF. Plain radiographs and MRI scan are the most commonly used imaging modalities for the diagnosis of insufficiency fracture. In neglected cases or in cases of late presentation they appear as areas of sclerosis on plain radiographs. Scintigraphy, bone computed tomography or MRI, which are more sensitive in the detection of such fractures should be used early when plain radiographs fail to reveal fractures and the clinical suspicion is high [11]. In a retrospective analysis of 22 cases, difficult stress fractures mimicking tumour-like lesions on plain radiographs and MRI were analysed and concluded that computed tomography scanning was essential for making a diagnosis by detecting the fracture line in difficult stress fractures cases [3]. Fottner et al. recommend radiographs followed by MRI if the radiographs show no pathological findings [3]. The fracture line may be evident as hypointensity within the area of edema on MRI. The absence of a fracture line can create uncertainty [7]. In cases where MRI does not show the stress fracture, a computed tomography scan was most helpful. In accordance with these findings our patient also had similar radiological findings consistent with multiple insufficiency fracture on the anterior face of the sacrum, bilateral iliac bones and the pubic ramus.

Early diagnosis and prompt treatment can prevent the morbidity associated with these fractures. The standard treatment of these

fractures is conservative including bed rest, rehabilitation and analgesics [7]. Complications associated with prolonged immobilization can be seen in this conservative form of treatment. Although much of the literature regarding SIFs advocates bed rest, early mobilisation is also supported [10]. In the event of failure of conservative treatment, surgical treatment can be performed. In our case conservative treatment was planned as physical therapy along with Vitamin D supplementation and analgesic therapy similar to the literature.

In the differential diagnosis of SIFs, sacroiliitis should be also taken into consideration. The differential diagnosis is based on detailed history, physical examination, and imaging techniques. SIF and sacroiliitis may be present with similar pain. Although sacroiliitis is particularly the disease of young adults, SIFs occurs primarily in elderly. SIF and sacroiliitis may also show similar MRI findings, particularly in early stages of SIFs as reported in a case report [8]. Coexistence of SIF and sacroiliitis, as a part of non-radiographic axial spondyloarthritis was reported in a 41-year-old female patient [8]. In another case, coexistence of sacroiliitis and SIF has been reported in two cases and furthermore the authors concluded that MRI findings of both entities share common features leading to a diagnostic dilemma [9]. Radiologists should be informed about the clinical status of the patient to avoid misdiagnosis. Consistent with these case reports our patient also had radiographic and MRI findings similar to sacroiliitis.

In conclusion, insufficiency fractures should be considered in differential diagnosis in elderly patients who present with low back pain and who have joint changes that may mimic sacroiliitis in imaging. An increased awareness of these fractures may allow a prompt diagnosis and help avoid unnecessary treatment procedures.

Conflict of interest: No conflict of interest was declared by the authors.

References

1. Nishino T, Ochiai F, Yoshizawa T, Mishima H, Yamazaki M. Isolated distal fibular stress fracture after total hip arthroplasty in a patient with developmental dysplasia of the hip. *Case Rep Orthop* 2020;2020:6. <https://doi.org/10.1155/2020/4218719>

2. Vaishya R, Agarwal AK, Banka PK, Vijay V, Vaish A. Insufficiency fractures at unusual sites: a case series. *J Orthop Case Rep* 2017;7:76-79. <https://doi.org/10.13107/jocr.2250-0685.862>
3. Fottner A, Baur Melnyk A, Birkenmaier C, Jansson V, Dürr HR. Stress fractures presenting as tumours: a retrospective analysis of 22 cases. *Int Orthop* 2009;33:489-492. <https://doi.org/10.1007/s00264-007-0488-5>
4. Matar HE, Hassan K, Duckett SP. Insufficiency sacral fracture-dislocation mimicking suicidal jumper's fracture. *BMJ Case Rep* 2016. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-216587>
5. Baldwin MJ, Tucker LJ. Sacral insufficiency fractures: a case of mistaken identity. *Int Med Case Rep J* 2014;7:93-98. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S60133>
6. Wild A, Jaeger M, Haak H, Mehdian SH. Sacral insufficiency fracture, an unsuspected cause of low-back pain in elderly women. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122:58-60. <https://doi.org/10.1007/s004020100333>
7. Sudhir G, Kalra KL, Acharya S, Chahal R. Sacral insufficiency fractures mimicking lumbar spine pathology. *Asian Spine J* 2016;10:558-564. <https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.3.558>
8. Vural M, Üstün I, İnci E, Bes C. Sacroiliitis and sacral insufficiency fracture: a rare coexistence. *Turk J Phys Med Rehab* 2019;65:84-86. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2019.1795>
9. Memetoğlu OG, Ozkan FU, Boy NS, Aktas I, Kulcu DG, Taraktas A. Sacroiliitis or insufficiency fracture? *Osteoporos Int* 2016;27:1265-1268. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3363-z>
10. Paker N, Tekdos D. Sacral insufficiency fracture: case report. *Turk J Phys Med Rehab* 2006;52:129-131.
11. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 2007;30:590-597. <https://doi.org/10.1007/BF03346353>

Contributions of the authors to the article

H.A., N.Y., A.S. and S.N.S.Ö. constructed the main idea and hypothesis of the study. H.A., N.Y., A.S. and S.N.S.Ö., evaluated and wrote the data in the case report section. The discussion section of the article was written by H.A. and S.N.S.Ö., N.Y. and A.S., reviewed the discussion section, made the necessary corrections and approved. In addition, all authors discussed the entire study and confirmed its final version.

Informed consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Akut lenfadenit ile gelen bir kedi tırmağı olgusu

A case of cat scratch disease with acute lymphadenitis

Gürbüz Akçay, Hatice Topal

Gönderilme tarihi: 19.02.2020

Kabul tarihi: 17.06.2020

Özet: Kedi tırmağı hastalığı, *Bartonella henselae*'nin neden olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır. Daha çok yavru kedilerden geçmektedir. İmmun sistemi zayıf olan kişilerde sistemik hastalık yapabilmesine karşın çoğu zaman lokal enfeksiyon ve ağrılı lenfadenitle seyretmektedir. Günümüzde tanıda seroloji ve PCR büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu hastalık bilinenden daha fazla olabilir. Akla gelmesi tanı ve tedavide kolaylık sağlayacaktır. Ağrılı lenfadeniti olan, amoksisiline yanıt vermeyince yapılan serolojik testte *Bartonella henselae* antikorlarını tespit ederek tanısını koyduğumuz ve spesifik tedaviye yanıt veren 10 yaşındaki çocuk vakayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Kedi tırmağı hastalığı, azitromisin, lenfadenit.

Akçay G, Topal H. Akut lenfadenit ile gelen bir kedi tırmağı olgusu. Pam Tıp Derg 2020;13:823-826.

Abstract

Cat-scratch disease is an infectious disease caused by *Bartonella henselae*. It mostly passes through kittens. It can cause systemic disease in people with a weak immune system, while it usually progresses with local infection and painful lymphadenitis. Today, serology and PCR provide great convenience in diagnosis. This disease may be seen more frequently than known. Keeping that in mind will facilitate diagnosis and treatment. We reported a 10-year-old child case with painful lymphadenitis, which we detected by diagnosing *Bartonella henselae* antibodies in a serological test that did not respond to amoxicillin and responded to the specific treatment.

Key words: Cat-scratch disease, azithromycin, lymphadenitis.

Akçay G, Topal H. A case of cat scratch disease with acute lymphadenitis. Pam Med J 2020;13:823-826.

Giriş

Kedi tırmağı hastalığı (KTH), kedi tırmağı ateşi ya da subakut rejyonal lenfadenit olarak da bilinen, *Bartonella henselae* (*B.henselae*) isimli bakterinin yapmış olduğu bir enfeksiyöz hastalıktır [1]. Çocuklarda daha sık görülmekte ve genellikle tırmalanan bölgedeki lenf bezlerindeki inflamasyonla sınırlı kalmaktadır. Nadir de olsa, granümatöz konjunktivit, atipik pnömoni, trombositopeni ve ensefalite de neden olabilmektedir [2-4]. Rutin antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen akut lenfadenit ya da nedeni bilinmeyen sistemik ateşlerde KTH açısından özgeçmiş sorgulaması ve serolojik test yapılması tanıyı koymada kolaylık sağlamaktadır. Lenfadenit ayırıcı tanısında kedi tırmağı hastalığının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla bu olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu

On yaşında kız hasta sağ dirsek, sağ koltukaltı ve sağ klavikular bölgede ağrı şikâyeti ile getirildi. Yaklaşık 20 gün önce sağ kolda başlayan ağrı, ardından 2 gün sonra aynı taraf dirsek kısmında şişlik ve ateş yakınmalarının ortaya çıktığı öğrenildi. Üç gün önce başvurduğu sağlık kuruluşunda, amoksisilin-klavulanik asit ve metronidazol tedavisinin başlandığı, ancak hastanın şikâyetlerinin geçmemesi üzerine kliniğimize başvurduğu öğrenildi. Önceki başvurusunda yapılan tetkiklerinden ultrasonografide (USG) nonspesifik bulgular olması üzerine, maligniteden ayırt etmek için magnetik rezonans görüntüleme çekildiği, medial epitroklear nekrotik lezyon ve sağ aksiler lenfadenopati mevcudiyeti şeklinde raporlandığı bildirildi. Ateşin genellikle akşamüstü aniden yükseldiği, 38,2°C'ye kadar

çıktığı, gündüzleri daha düşük olduğu ifade edildi. Hastanın iştahının azaldığı, dışkılama ve idrarla ilgili şikâyetlerinin olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Aile öyküsünde annede hipertansiyon, babada böbrek taşı ve hipertansiyon, 2 ablasından birinde hashimato tiroiditi olduğu belirtildi.

Fizik muayenesinde Ağırlık 50 kg (%94,74), boy 157,5 cm (%98,87), VKİ 20,16 kg/m² (%80,51), Kan basıncı: 100/60mmHg, Kalp tepe atımı 90/dak, vücut sıcaklığı 36,5°C ölçüldü. Genel durumu iyi ve koopere idi. Ciltte karın her iki para umbilikal bölgede terra firma forme dermatozu (TFFD) ve sol skapular bölgede 2 cm nevüs izlendi. Sağ kol dirsek bölgesinde 5x5 cm cilt altı ağırlı yumuşak kitle (Resim 1), sağ klavikular bölgede 5x5 cm ağırlı, yumuşak cilt altı kitle (Resim 2) ele geliyordu ve sağ aksiller bölgede hassasiyet vardı. Diğer sistemik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi.



Resim 1. Medial epitrokleal lenfadenopati; Tedavi öncesi. Ağırlı, 5x5 cm ebadında



Resim 2. Sağ klavikula önünde cilt altı kitle

Hastanın öyküsü yeniden sorgulandığında bahçede ve içeride sürekli kedi bulunduğu ve hastamızın da kedilerle devamlı oynadığı öğrenildi. Hastanın yakınma, öykü ve fizik muayenesi sonrası kedi tırmağı hastalığı olabileceği düşünüldü. Göz tutulumunu dışlamak için göz konsültasyonu istendi, göz basıncı, görme keskinliği, biomikroskopisi, fundus-optik disk muayeneleri ve OCT ölçümü normal olarak değerlendirildi. Akciğer grafisi normaldi. Batın içi tutulum açısından çekilen tüm batın USG'de her iki overde çok sayıda ufak milimetrik nonfonksiyonel foliküller dışında anormal bulgu saptanmadı. CRP 1,233 mg/dL (n:<0,5) ve eritrosit sedimentasyon hızı 47 mm/saat ölçüldü, diğer hemogram ve rutin biyokimya testleri normal olarak tespit edildi. Brucella rose bengal ve aglütinasyon testi negatif çıktı. Kedi Tırmağı hastalığı açısından *Bartonella Henselae*'ye yönelik seroloji testi istendi. Hastada *B.henselae* IgM 1/100 pozitif, *B.henselae* IgG 1/320 pozitif idi. Anamnez ve lezyonun lokalizasyonu nedeniyle ön planda KTH düşünüldüğü için ve serolojik testlerin de bu açıdan pozitif çıkması nedeniyle CMV ve Toksoplazma enfeksiyonlarına yönelik testleri istenmedi.

Hastamıza kedi tırmağı hastalığı tanısıyla klaritromisin 15 mg/kg/gün ve trimetoprim-sulfametoksazol 8 mg/kg/gün tedavisi başlandı ve 15 güne tamamlandı. Tedavi sonrası kontrollerinde ağrıların tamamen gerilediği ancak lenfadenopatinin boyutlarında küçülme olmakla birlikte sebat ettiğinin tespit edilmesi üzerine azitromisin 1x500 mg dozunda beş gün süreyle verildi. Tedavi sonrası 50. gün kontrole geldiğinde sağ dirsekteki kitlenin boyu 5x5 cm'den 3x1 cm'ye gerilediği, iştahının düzeldiği ve 2 kg tartı alımı olduğu görüldü.

Tartışma

Bartonella henselae gram negatif çomak şeklinde, intraselüler yaşayan bakteridir. Hastalarda genellikle bir kedi, özellikle de kedi yavrusu, tırmalama hikâyesi vardır. Bakteri insana tırmalama ya da ısırma yoluyla geçmektedir. Evcil kediler başlıca rezervuardır. Bakteri kediler arasında pire ile aktarılmaktadır [5]. Bölgemizde kedilerde yapılan bir çalışmada *Bartonella* taşıyıcılığı %12 olarak bildirilmiştir [6]. *B.henselae* IgG seropozitifliği evcil hayvan (kedi/köpek) sahiplerinde %26,5 oranında bulunmuştur [7]. Büyük hastalık veri

tabanlarında yapılan analizlerde hastalığın yarısından fazlasının 18 yaş altındaki kişilerde görüldüğü bildirilmiştir [8]. Bizim hastamızda da evde kedi besleme ve yakın temas hikayesi vardı.

Bartonella henselae başlangıçta inokülasyon yerinde endotel hücrelerine yerleşir, akut enflamasyona yol açar ve pro inflamatuvar kaskadı aktive eder, 3 ila 10 gün içinde papüler lezyon görülür. 1-2 hafta içinde soliter ya da bölgesel lenf nodu hiperplazisi olur. Genellikle 2-4 haftada kendiliğinden düzelir [9]. Hastamızda primer enflamasyon yeri muayenemizde tespit edilmemekle birlikte, ailesi tarafından da öyküde belirtilmedi.

İmmün sistemi yetersiz olan hastalarda ciddi sistemik hastalık ve diğer atipik bulgular gelişebilir. Bunlar oküloglandüler sendrom, ensefalit, nöroretinit, pnömoni, osteomyelit, hepatosplenomegali, eritema marginatum, eritema nodozum, artralji, artrit ve trombositopenik purpura olarak bildirilmiştir [2, 3]. Hastamızın yapılan klinik ve radyolojik konsültasyonlarında sistemik tutulumla ait ek bulgu izlenmedi.

Hastalık tanısında kullanılan klasik kriterler, kediyle yakın temas, kedi tarafından ısırılma veya tırmalanma öyküsü, lenf düğümünden alınan örnekte hastalık için tipik kabul edilen patolojik bulgular ve *B.henselae*'ye karşı gelişen antikorların immünofluoresans yöntemiyle tespit edilmesidir [10]. Tanıda PCR yöntemi de kullanılabilir. Bizim hastamızda da tanı öykü ve *B.henselae* IgG ve IgM pozitifliği ile konuldu.

Çoğu vaka kendiliğinden düzelir. Bölgesel lenf nodları ağırlı ise ya da sistemik tutulum varsa antibiyotik verilir. Azitromisin, klaritromisin, rifampisin, siprofloksasin, gentamisin ve trimetoprim-sulfametoksazol vakanın durumuna göre tekli ya da kombine olarak tedavide etkin antibiyotikler olarak bildirilmiştir [6, 11]. Vakamızda önce amoksisilin verilip klinik yanıt alınamaması bize KTH ihtimalini düşündürmüştü. Biz başlangıç tedavimizde klaritromisin ile trimetoprim-sulfametoksazol'ü birlikte vermiştik. Hastanın şikayetlerinin azalması ve ateşinin düşmesine rağmen lenfadenopati büyüklüğü azalmadığı için azitromisin de verdik.

Kedilerle temastan sonra eller yıkanmalı, tırmık ya da ısırık olan yerler yıkanmalıdır. Ayrıca

taşıyıcı vektör olduğundan pirelerle mücadele edilmelidir. Kedilerden bulaşan diğer bakteriyel ve parazit enfeksiyonlarından (zoonoz) korunmak için sık el yıkama, bahçede çalışırken eldiven kullanma ve evcil kedileri düzenli veteriner takibine götürme önerilmektedir [12].

Sonuç olarak, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerinde sık karşılaşılan lenfadenopati hastalarda, KTH'nın da ayırıcı tanıda düşünülmesi, önem taşımaktadır. Böyle olgularda, öncelikle KTH'na yönelik spesifik incelemelerin öne alınması, gereksiz tetkiklerin yapılmasını önleyecek ve uygun tedaviye bir an önce başlanmasını sağlayacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bergmans AM, Groothedde JW, Schellekens JF, van Embden JD, Ossewaarde JM, Schouls ML. Etiology of cat scratch disease: comparison of polymerase chain reaction detection of bartonella (formerly rochalimaea) and afipia felis DNA with serology and skin tests. J Infect Dis 1995;171:916-923. <https://doi.org/10.1093/infdis/171.4.916>
2. Carithers HA. Cat scratch disease: an overview based on a study of 1,200 patients. Am J Dis Child 1985;139:1124-1133. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140130062031>
3. Margileth AM, Wear DJ, English CK. Systemic cat scratch disease: report of 23 patients with prolonged or recurrent severe bacterial infection. J Infect Dis 1987;155:390-402. <https://doi.org/10.1093/infdis/155.3.390>
4. Chung JY, Han TH, Kim BN, Yoo YS, Lim SJ. Detection of bartonella henselae DNA by polymerase chain reaction in a patient with cat scratch disease: a case report. J Korean Med Sci 2005;20:888-891. <https://doi.org/10.3346/jkms.2005.20.5.888>
5. Chomel BB, Kasten RW, Floyd Hawkins K, et al. Experimental transmission of bartonella henselae by the cat flea. J Clinical Microbiol 1996;34:1952-1956.
6. Erinç SM. Investigation of bartonella henselae and bartonella clarridgeiae prevalence in cats. Aydın, Turkey: Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilim Enstitüsü 2015.
7. Aydın N, Korkmazgil B, Kırcan Ş, et al. Seropositivity of bartonella henselae in risky human population, cats and dogs. Meandros Med Dent J 2019;20:51. <https://doi.org/10.4274/meandros.galenos.2018.85057>

8. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD. Cat scratch disease in the united states: an analysis of three national databases. Am J Public Health 1993;83:1707-1711. <https://doi.org/10.2105/ajph.83.12.1707>
9. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of bartonella henselae infection. Pediatrics 2008;121:1413-1425. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1897>
10. Gai M, d'Onofrio G, di Vico MC, et al. Cat-scratch disease: case report and review of the literature. Transplant Proc 2015;47:2245-2247. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.07.014>
11. Margileth AM. Antibiotic therapy for cat-scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature. Pediatr Infect Dis J 1992;11:474-478.
12. Kravetz JD, Federman DG. Cat-associated zoonoses. Arch Int Med 2002;162:1945-1952. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.17.1945>

Hasta onamı: Aileden klinik bilgiler ve resimlerin kullanımı için hastadan yazılı onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

G.A. Vakaya son tanıyı koyan, tedavisini planlayan, yazının taslağını ve kaynakçasını hazırlayan, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanıdır. H.T. Vakayı ilk kabul edip kliniğimize gönderen, yazım sonrası gözden geçiren, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanıdır.

Adolesan bir gebede akut batın tablosu olarak perforate apandisit olgusu

Perforated appendicitis case as acute abdomen in an adolescent pregnant girl

Ertan Karaman, Gonca Hamid, Ümit Çabuş, Osman Uzunlu

Gönderilme tarihi: 14.01.2020

Kabul tarihi: 14.08.2020

Özet

Adolesan gebelik (AG), 13 ile 19 yaş arasındaki kız çocuklarında yaşanan gebelik olarak tanımlanır. AG, hastaların fiziksel ve duygusal sağlığını, eğitimsel ve ekonomik durumunu, aynı zamanda bebeklerini de etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Fizyolojik ve psikolojik olarak tam erişkinliğe ulaşmayan adolelanlarda oluşan gebelikler, diğer gebeliklere göre daha riskli kabul edilirler. Adolesan gebeliklerde erken doğum riski, bebekte düşük doğum ağırlığı, gebelikte hipertansif hastalıklar, anemi, müdahaleli doğum ve psikiyatrik rahatsızlıklar gibi anne ve bebeğin hayatını tehdit eden sorunlar daha sık yaşanmaktadır. Gebelik süresince gebelerin yaklaşık %2'si obstetrik olmayan nedenlerden dolayı opere olmaktadır. Gebelikte en sık görülen obstetri dışı akut batın tablosu akut apandisitir. Gebe hastalarda, gebe olmayanlara kıyasla akut apandisit tanısı koymak, apandisit ile ilişkilendirilmiş klinik muayene ve laboratuvar bulgularının maskelenmesi sebebiyle zorlaşmaktadır. Bu zorluklar nedeniyle gebe hastada radyolojik görüntülemeler akut apandisit tanısında daha önceliklidir. Olgumuzda adolesan çağıdaki bir gebenin (14y) obstetrik olmayan nedeni akut batın tablosundan, gebelikte akut batın tanısının konulmasında yaşanan zorluklardan ve multidisipliner bir yaklaşımın öneminden bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Adolesan gebelik, akut batın tablosu, akut apandisit.

Karaman E, Hamid G, Çabuş Ü, Uzunlu O. Adolesan bir gebede akut batın tablosu olarak perforate apandisit olgusu. Pam Tıp Derg 2020;13:827-832.

Abstract

Adolescent pregnancy (AP) is defined as the pregnancy experienced in girls between the ages of 13 and 19. AP is a global public health problem affecting patients' physical and emotional health, educational and economic status, as well as their babies. Pregnancies occurring in adolescents who have not reached full adulthood physiologically and psychologically are considered riskier than other pregnancies. Life threatening problems such as the risk of preterm birth, low birth weight in the baby, hypertensive diseases during pregnancy, anemia, interventional birth, and psychiatric disorders of the mother and baby are more common in adolescent pregnancies. During pregnancy, approximately 2% of pregnant women are operated for non-obstetric reasons. The most common non-obstetric acute abdomen cause is acute appendicitis. It is difficult to diagnose acute appendicitis in pregnant patients compared to non-pregnant patients, as the clinical examination and laboratory findings associated with appendicitis are masked. Due to these difficulties, radiological imaging is more important in the diagnosis of acute appendicitis in pregnant patients. In our case, an acute abdomen with a non-obstetric cause in an adolescent pregnant woman (14y) is presented and difficulties in diagnosing acute abdomen during pregnancy and the importance of a multidisciplinary approach are discussed.

Key words: Adolescent pregnancy, acute abdomen, acute appendicitis.

Karaman E, Hamid G, Cabus U, Uzunlu O. Perforated appendicitis case as acute abdomen in an adolescent pregnant girl. Pam Med J 2020;13:827-832.

Ertan Karaman, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: dr.ertankaraman@gmail.com (orcid.org/0000-0003-1570-1953)

Gonca Hamid, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: gonca.hamid@gmail.com (orcid.org/0000-0002-0256-4809)

Ümit Çabuş, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: umitcabus@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5478-5673) (Sorumlu Yazar)

Osman Uzunlu, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: osmanuzunlu@gmail.com (orcid.org/0000-0002-9031-0373)

Giriş

Adolesan gebelik (AG), 13 ile 19 yaş arasındaki kız çocuklarında yaşanan gebelik olarak tanımlanır [1]. Gelişmekte olan ülkelerde AG oranı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde, her yıl 15-19 yaşları arasında yaklaşık 12 milyon ve 15 yaş altı en az 777.000 kız doğum yapmaktadır [2]. Türkiye'de ise TÜİK verilerine göre 2018 yılında adolesan annelerin doğum sayısı 11803'tür [3]. AG, hastaların fiziksel ve duygusal sağlığını, eğitimsel ve ekonomik durumunu, aynı zamanda bebeklerini de etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Fizyolojik ve psikolojik olarak tam erişkinliğe ulaşmadan oluşan adolesan gebelikler diğer gebeliklere kıyasla daha riskli kabul edilirler. Abortus, erken doğum riski, gebelikte hipertansif hastalıklar, anemi, bebekte düşük doğum ağırlığı, müdahaleli doğum veya psikiyatrik hastalıklar gibi anne ve bebeğin hayatını tehdit eden sorunlar daha sık yaşanmaktadır [4].

Akut apandisit, safra yolları hastalıkları, üriner sistem obstrüksiyon ve enfeksiyonları, barsak obstrüksiyonları, herniler, inflamatuvar barsak hastalıkları, perfore ülserler, intraabdominal kanama ve tümörler gebelikte en sık obstetri dışı akut batın tablosuna neden olan durumlardır [5]. ABD'de her 500 ile 700 gebelikten birinde cerrahi gerektiren abdominal bir acil durum ortaya çıkar. Gebe kadınlarda, obstetrik olmayan cerrahi aciller arasında (olguların %25'inde) akut apandisit, binde 0.5-2 görülme sıklığı ile en sık karşılaşılan akut batın tablosudur [6]. Vakaların çoğunluğu ikinci trimesterde görülse de, insidansları genel popülasyona benzerdir. Gebe olmayan hastalara kıyasla akut apandisit tanısını koymak, apandisit ile ilişkilendirilmiş klinik muayene ve laboratuvar bulgularının gebeliğe bağlı sebeplerden dolayı maskelenmesi sebebiyle zorlaşmaktadır. Gebe hastada; anamnez, fizik muayene ve laboratuvar sonuçlarının yetersizliği sebebiyle radyolojik görüntülemeler akut apandisit tanısında daha önceliklidir.

Gebeliğin kadın vücudunda oluşturduğu fizyolojik değişikliklere bağlı yaşanan tanı koymadaki zorluklara ilave olarak hastanın adolesan çağda olması işleri daha da zorlaştırmakta ve multidisipliner yaklaşımı gerektirmektedir. Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Cerrahisi,

Çocuk Psikiyatrisi ve Radyoloji bölümlerinin koordineli çalışması ve ortak akıl ile hastanın yönetimi çok önemlidir.

Olgumuzda adolesan çağda (14 y) ve 24 haftalık gebeliği olan hastanın akut batın tablosunun tanı ve tedavi sürecindeki zorluklardan ve multidisipliner yaklaşımın öneminden bahsedilmiştir.

Olgu sunumu

14 yaşındaki hasta Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Acil Servisi'ne kasık ağrısı şikâyeti ile başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde ve ultrasonografik değerlendirmesinde 24 haftalık gebe olduğu tespit edilmiştir. Hasta tarafımıza başvurmadan önce gebelik tanısı yoktu. Bunun üzerine Kadın Hastalıkları ve Doğum konsültasyonu istenerek tarafımıza konsülte edildi. Hastanın yapılan batın muayenesinde bilateral alt kadranslarda hassasiyet mevcut olup defans veya rebound bulgusu izlenmedi. Hastanın vital bulguları TA:125/75, nabız 89/dk, vücut sıcaklığı 38,5°C olarak bulundu. Laboratuvar tahlillerinde; Wbc:27,32K/uL, Hgb:13,1 g/dL, Plt:221 K/uL, kreatinin:0,41 mg/dL, CRP:160,7 mg/L, tam idrar tahlilinde; lökosit negatif, protein 1+ tespit edildi. Hastanın yapılan obstetrik muayenesinde; uterusu elle tonus artışı izlenmedi, spekulum muayenesinde vajinal kanama veya su gelişti izlenmedi, vajinal tuşede servikal açıklık yoktu. Uterin kontraksiyon ekartasyonu için bir kez de NST cihazının kontraksiyon probu ile kontrol yapıldı. Bu değerlendirmede de kontraksiyon izlenmedi. Yapılan obstetrik ultrasonografide fetal kalp atımı pozitif, makat prezentasyon, plasenta anterior yerleşimli (grade 1), amnion sıvı volümü yeterli, fetal ölçümler 24 hafta ile uyumlu ve servikal kanal uzunluğu 30 mm olarak değerlendirildi. Fetal iyilik hali açısından obstetrik acil bir patoloji saptanmadı. Hastanın, erken doğum tehdidi ve kaynağı bilinmeyen enfeksiyon ön tanılarıyla takip ve tedavi amaçlı hastaneye yatırışı yapıldı.

Hasta, yatırışı sonrası yüksek ateş, lökositoz ve CRP yüksekliği sebebiyle, çocuk enfeksiyon hastalıklarına konsülte edildi. Pediatrik enfeksiyon hastalıkları bölümünün önerisiyle kan ve idrar kültürleri alınan hastaya, nedeni belirlenemeyen enfeksiyon tablosu nedeniyle profilaktik seftriakson 2x2 gr iv ve metronidazol

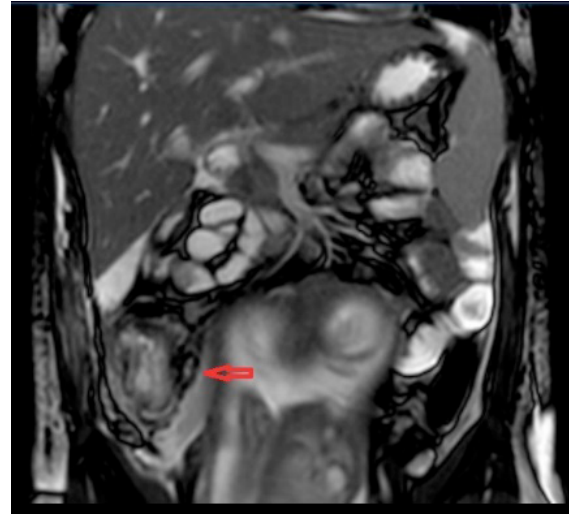
4x500 mg iv başlandı. Hastanın yatışının üçüncü günü; CRP' nin 160,7'den 210,3'e yükselmesi ve yüksek ateşinin gerilememesi üzerine çocuk enfeksiyon hastalıkları tarafından tekrar değerlendirildi. Spot idrar tahlili, idrar kültürü, kan kültürü, mantar kültürü alınması, seftriakson kesilip meropenem 3x1200 mg başlanması, intraabdominal apse/koleksiyon olasılığı açısından tüm batın ultrasonografisi yapılması önerildi.

Yapılan tüm abdomen ve suprapubik pelvis ultrasonografide sağ alt kadranda, uterus komşuluğunda apendiks olduğu düşünülen aperistaltik bağırsak ansının çapı 1 cm ölçüldü, çevre mezenterde belirgin inflamatuvar ekojenite artışı izlendi (akut apandisit), tariflenen aperistaltik ans komşuluğunda loküle sıvı görünümü izlendi.

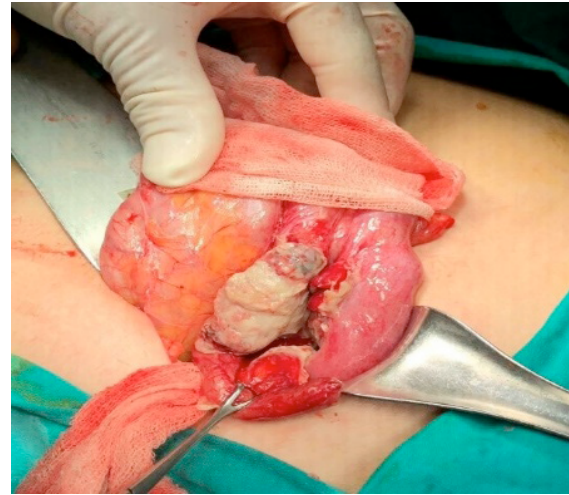
Hasta ultrasonografi sonucu ile akut apandisit ön tanısıyla Çocuk Cerrahisi Kliniği'ne konsülte edildi. Çocuk Cerrahisi kliniği tüm batın manyetik rezonans görüntülemesi yapılması ve sonucuyla rekonsültasyon önerdi. Yapılan batın manyetik rezonans görüntüleme; sağ alt kadranda apendiks olarak değerlendirilen, bağırsak ansı 1 cm ölçülmüş olup komşuluğunda 4x3 cm boyutlu difüzyon kısıtlılığı gösteren sıvı koleksiyonu izlenmiş olup görünüm, perforasyon ve eşlik eden apse lehine değerlendirildi (Resim 1). Görüntüleme sonucu perforasyon tanısı konulan hasta çocuk cerrahisi tarafından devir alınarak aynı gün operasyona alındı. Rocky - Davis insizyonla batına girildi. Hastanın 24 haftalık gebeliğine bağlı uterus boyutlarının büyük olmasından dolayı cerrahi görüş alanı kısıtlıydı. Gözlemede periton, bağırsak ve omentumun ödemli olduğu, bağırsak ansları arasında yaygın pürülan sıvı olduğu görüldü. Apendiksin distal 1/3 kısmının oldukça ödemli ve perforasyon olduğu görüldü (Resim 2 ve 3). Uterus hacmi 24 hafta ile uyumlu ve bilateral tuba ve overler makroskopik olarak normal izlendi. Batın içi pürülan sıvıdan kültür örneklemesi alındı. Spesmenin mikroskopik analizinde; lümeninde nötrofiller ve eksuda belirgin izlenmiştir. Arada birkaç musküler lifin ancak izlenebildiği, apendiks duvarında, duvar yapısını ortadan kaldıran tam kat fibrinoid nekroz ve yangısal reaksiyon görülmüştür (Resim 4 ve 5). Erken doğum riskinin önlenmesi amacıyla operasyon öncesi ve sonrası hastaya iv sıvı

infüzyonu, kalsiyum kanal blokerleri ve rektal yolla indometazin tedavileri uygulandı. Günde iki kez fetal kalp atımı takibi yapıldı. Hastanın takip ve tedavilerin herhangi bir problemle karşılaşılması ve post operatif 12. günde şifa ile taburcu edildi.

Hasta taburcu olduktan sonra rutin gebelik muayenelerine devam etti. Düzenli gebelik takiplerini yaptıran hastada 35. gebelik haftasında aktif erken doğum eylemi gelişti. Vajinal doğuma elverişsiz pelvis yapısı ve makat prezentasyon endikasyonlarıyla sezaryen sectio ile (tek, canlı, makat geliş, erkek cinsiyette ve 2630 gr fetüs, 9-10 apgarla) doğurtuldu.



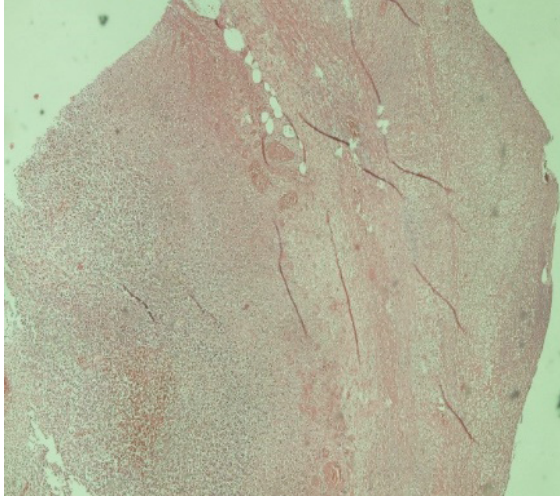
Resim 1. Perfore apandiksin MRG görüntüsü
Ok işareti perfore apandiks dokusunu işaret etmektedir



Resim 2. Perfore apandiks dokusunun ameliyat esnasındaki makroskopik görüntüsü

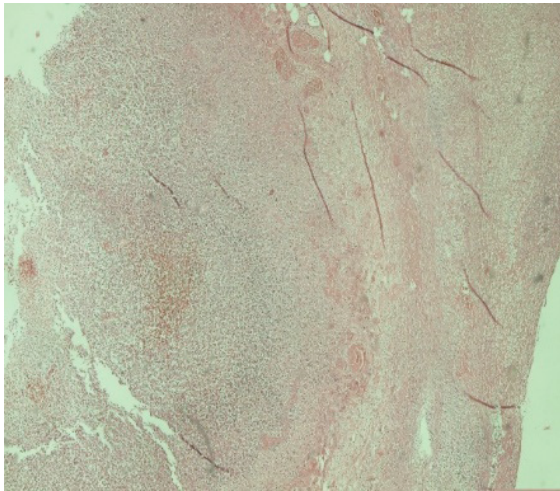


Resim 3. Perfore apendiks dokusunun ameliyat esnasındaki makroskopik görüntüsü



Resim 4. Perfore apendiks dokusunun mikroskopik görüntüsü

(Hematoksilen eosin boyama, 40x büyütme)



Resim 5. Perfore apendiks dokusunun mikroskopik görüntüsü

(Hematoksilen eosin boyama, 40x büyütme)

Tartışma

Adolesan gebelikler dünyada ve ülkemizde ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Bu hastaların fizyolojik ve psikolojik gelişme eksiklikleri obstetrik ve perinatal sonuçları kötü etkilemektedir. Küçük yaşta evlilik, eğitim yetersizliği (kontrasepsiyon yöntemlerinden habersiz olmak), kötü sosyal ve ekonomik durum adolesan gebelik oranlarını arttırmaktadır. TÜİK verilerine göre sadece 2019 yılında 16-17 yaş grubunda olan 17047 kız çocuğu evlenmiştir. 2018 yılında ise bu sayı 20809 olup bütün evlilikler arasındaki oranı %3,8'dir. Yine 2018 yılında adolesan annelerin doğum sayısı 11803 iken adolesan doğumların toplam doğumlar arasındaki oranı %0,95'tir. İl bazında değerlendirildiğinde ise Denizli ilinde bu oran %0,69 olup Türkiye geneline göre nispeten daha düşük seyretmiştir [3]. 15 yaş ve altındaki kaç kız çocuğunun evlendirildiği veya gebe kalıp doğum yaptığını dair ise net bilgi edinilememiştir.

Kaplanoğlu ve ark.'nın [7] yaptığı retrospektif bir çalışmada gestasyonel yaş kavramı gebe kalma yaşından menarş yaşı çıkarılarak hesaplama yapılmış ve hastalar gestasyonel yaş ≤ 3 ve yaş >3 olarak ikiye ayrılmıştır. Bu hastaların değerlendirilmesinde kronolojik yaştan bağımsız olarak gestasyonel yaş ≤ 3 olan hastalarda düşük doğum ağırlığı, IUGR ve preterm doğum oranları anlamlı olarak yüksek görülmüştür. Yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığının adolesan gebeliklerde en önemli fetal morbidite sebeplerinden biri olduğu görülmüştür. Olgumuzda da menarş yaşı 12, gebe kalma yaşı 14 olup gestasyonel yaş ≤ 3 'tür. 35. gebelik haftasında preterm doğum gerçekleşmiş olup 2630 gr ağırlığında bebek doğurtulmuştur. Kaplanoğlu ve ark.'nın [7] çalışmalarına benzer olarak olgumuzda da preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı mevcuttur.

Akut apandisit, gebe kadınlarda obstetrik olmayan cerrahi aciller (akut apandisit, safra yolları hastalıkları, üriner sistem obstrüksiyon ve enfeksiyonları, barsak obstrüksiyonları, herniler, inflamatuvar barsak hastalıkları, perfore ülserler, intraabdominal kanama ve tümörler) arasında en sık karşılaşılan akut batın tablosudur [6]. Akut apandisitte batın sağ alt kadranda ağrısı en sık görülen semptomdur; ancak gebelikte uterusun genişleyip büyümesine bağlı olarak apandiks kraniyal yönde yer değiştirir ve sağ üst kadranda, sırt veya yan ağrısı şeklinde prezentasyonlar görülebilir [8]. Bulantı, kusma ve iştahsızlık

akut apandisit semptomları arasında bulunan diğer şikâyetlerdir. Ancak bu şikâyetler özellikle birinci trimesterde olmak üzere gebelikte de sık görülen durumlardır. Bu nedenle gebelikte akut apandisit tanısını koyarken faydalı olmayabilir. Olgumuzda her iki alt kadran ağrısı olmakla beraber belirgin bir ağrı lokalizasyonu mevcut değildi. Alt kadranlarda hassasiyet mevcuttu ancak defans ve rebound bulguları yoktu. Ayrıca bulantı, kusma veya iştahsızlık şikâyetleri de mevcut değildi.

Akut apandisitte görülen lökositoz durumu gebelikte ayırıcı tanıda faydalı olmayabilir. Gebelikte fizyolojik olarak polimorfonükleer hücrelerde artış görülmesinden dolayı özellikle ikinci trimesterde lökosit sayısı 16 K/uL ye kadar ulaşabilir. Bu sebepten dolayı gebelikte akut apandisit, akut kolesistit, akut pyelonefrit, renal kolik gibi abdominal aciller ile ayırıcı tanı yapmakta ciddi zorluklar yaşanabilir [9]. Ancak bizim olgumuzda WBC, 27 K/uL seviyelerinde olup fizyolojik üst değerlerin çok üzerindeydi.

Gebelikte akut apandisit tanısındaki klinik bulguların yetersizliği ve fizik muayene kısıtlılığı nedeniyle görüntüleme yöntemleri ayrıca önem kazanmaktadır. Akut apandisit şüphesi olan ve gebe olmayan erişkin hastalarda görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) altın standarttır. Ancak BT, gebelikte fetusun radyasyon maruziyeti tehlikesi nedeniyle, ancak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanımının mümkün olmadığı durumlarda ve kar-zarar dengesi gözetilerek yapılmalıdır. Gebelikte ve çocukluk çağında apandisit değerlendirilmesinde ise ilk görüntüleme tercihi ultrasonografidir. Bir sonraki tercih ise MRG olmalıdır. Ultrasonografinin sensitivitesi %20 -36, MRG'nin sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %91 ve %98'dir [10]. Yapılan bazı çalışmalarda manyetik rezonans görüntülemenin akut abdomen sebebiyle değerlendirilen gebelerde ilk tercih görüntüleme yöntemi olması gerektiğini destekleyecek anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır [11]. Olgumuzda da ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi tercih edilmiş ve apandisit tanısı konulmuştur. Ardından MRG yapılarak tanı desteklenmiştir.

Hastalara uygulanacak cerrahi girişim tekniği de değerlendirilmesi gereken ayrı bir konudur. Laparotomi ya da laparoskopik yaklaşım tartışma konusudur. Cerrahi yöntem seçimi endikasyona, gebelik haftasına, mevcut sistemik

hastalıklara, geçirilmiş operasyon öykülerine ve cerrahın bu alanlardaki deneyimine göre değişmektedir. Büyüyen uterus nedeniyle teknik zorluklar yaşanacağı, uterus yaralanmalarına sebebiyet verebileceği, batin içi insuflasyona bağlı fetal perfüzyonun bozulabileceği ve erken doğum riskine neden olabileceği düşüncesiyle birçok cerrah laparoskopik cerrahiden uzak durmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar göstermektedir ki uygun yöntem ve modaliteler kullanırsa gebelerde laparoskopik cerrahi güvenle her trimesterde uygulanabilir [12]. Ancak özellikle birinci trimester ve erken ikinci trimester laparoskopik cerrahinin en sık tercih edildiği gebelik dönemleridir. Laparoskopik yaklaşımın daha çabuk yara yeri iyileşmesi, daha az ağrı hissedilmesi, hastanede kalış süresinin daha az olması gibi bilinen genel avantajlarına ilave olarak erken mobilizasyon nedeniyle tromboembolik olay yaşanma riski de düşüktür [13, 14]. Laparotomi, laparotomiye kıyasla operasyon süresinin daha uzun olması, anestezi madde maruziyet süresinin fazla olması ve ilerlemiş gebelik haftalarında daha az tercih edilmesi gibi dezavantajları da mevcuttur. Literatürde preterm doğum eylemine sebebiyet verme açısından laparotomi ve laparoskopik cerrahiler arasında fark olmadığını gösteren birçok yayın mevcuttur [15, 16]. Ancak yapılan düşük dereceli metaanalizlerde özellikle laparoskopik apandektominin daha fazla düşüğe neden olduğu gösterilmiştir [17, 18]. Olgumuzda hastanın gebeliğinin ikinci trimesterin geç dönemlerinde olması ve perfore apandisit plastrone hale gelme şüphesi nedeniyle laparotomi tercih edilmiştir.

Sonuç olarak, fizyolojik, anatomik ve psikolojik açıdan erişkinliğe ulaşmadan oluşan adolesan çağ gebelikleri büyük bir toplumsal sorundur. Olgunun adolesan çağdaki bir gebe olması, obstetrik olmayan bir nedenden dolayı akut batin kliniği ile prezentasyonu, gebelikte akut batin tanısının konulmasında yaşanan zorluklar ve multidisipliner bir yaklaşım içermesi dikkat çekicidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Chandra PC, Schiavello HJ, Ravi B, Weinstein AG, Hook FB. Pregnancy outcomes in urban teenagers. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:117-122. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(02\)00240-0](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(02)00240-0)
2. Darroch JE, Woog V, Bankole A, Ashford LS. Adding it up: Costs and benefits of meeting the contraceptive needs of adolescents. New York: Guttmacher Institute; 2016. Available at: https://www.guttmacher.org/sites/default/files/report_pdf/adding-it-up-adolescents-report.pdf Accessed January 2020.
3. TÜİK 2018 ve 2019 yılı sağlık istatistik verileri. Erişim adresi: <https://biruni.tuik.gov.tr/medas/?kn=209&locale=tr>. Erişim tarihi Şubat 2020
4. Demirgöz M, Canbulat N. Adölesan Gebelik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:947-952.
5. Barber Millet S, Bueno Lledó J, Granero Castro P, Gómez Gavara I, Ballester Pla N, García Domínguez R. Update on the management of non-obstetric acute abdomen in pregnant patients. *Cir Esp* 2016;94:257-265. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.11.001>
6. Brăila AD, Zavate AC, Stepan AE, et al. The acute abdomen in pregnancy and postpartum of a teenager woman. Case report. *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:939-943.
7. Kaplanoglu M, Bülbül M, Konca C, Kaplanoglu D, Tabak MS, Ata B. Gynecologic age is an important risk factor for obstetric and perinatal outcomes in adolescent pregnancies. *Women Birth* 2015;28:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2015.07.002>
8. Ghali MAE, Kaabia O, Mefteh ZB, et al. Acute appendicitis complicating pregnancy: a 33 case series, diagnosis and management, features, maternal and neonatal outcomes. *Pan Afr Med J* 2018;30:212. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.212.14515>
9. Brown JJ, Wilson C, Coleman S, Joypaul BV. Appendicitis in pregnancy: an ongoing diagnostic dilemma. *Colorectal Dis* 2009;11:116-22. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01594>
10. Mukherjee R, Samanta S. Surgical emergencies in pregnancy in the era of modern diagnostics and treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58:177-182. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.001>
11. Ramalingam V, LeBedis C, Kelly JR, Uyeda J, Soto JA, Anderson SW. Evaluation of a sequential multi-modality imaging algorithm for the diagnosis of acute appendicitis in the pregnant female. *Emerg Radiol* 2015;22:125-132. <https://doi.org/10.1007/s10140-014-1260-y>
12. Kwon H, Lee M, Park HS, Yoon SH, Lee CH, Roh JW. Laparoscopic management is feasible for nonobstetric surgical disease in all trimesters of pregnancy. *Surg Endosc* 2018;32:2643-2649. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6189-x>
13. Lemieux P, Rheaume P, Levesque I, Bujold E, Brochu G. Laparoscopic appendectomy in pregnant patients: a review of 45 cases. *Surg Endosc* 2009;23:1701-1705. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0201-9>
14. Jackson H, Granger S, Price R, et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2008;22:1917-1927. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9989-6>
15. Corneille MG, Gallup TM, Bening T, et al. The use of laparoscopic surgery in pregnancy: evaluation of safety and efficacy. *Am J Surg* 2010;200:363-367. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.09.022>
16. Frountzas M, Nikolaou C, Stergios K, Kontzoglou K, Toutouzas K, Pergialiotis V. Is the laparoscopic approach a safe choice for the management of acute appendicitis in pregnant women? A meta-analysis of observational studies. *Ann R Coll Surg Engl* 2019;101:235-248. <https://doi.org/10.1308/rcsann.2019.0011>
17. Juhasz Böss I, Solomayer E, Strik M, Raspé C. Abdominal surgery in pregnancy--an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:465-472. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0465>
18. Wilasrusmee C, Sukrat B, McEvoy M, Attia J, Thakinstian A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *Br J Surg* 2012;99:1470-1478. <https://doi.org/10.1002/bjs.8889>

Hasta onamı: Hastanın varisinden yazılı onam alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

E.K., G.H., O.U. ve Ü.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamışlardır. E.K. ve G.H. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ü.Ç. ve O.U. yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü E.K. ve Ü.Ç. tarafından yazılmış, Ü.Ç. ve O.U. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

Yoğun bakımda Covid-19

Covid-19 in intensive care unit

Ülkü Arslan, Cansu Özgen, Hülya Sungurtekin

Gönderilme tarihi: 20.05.2020

Kabul tarihi: 22.05.2020

Özet

Koronavirüsler 21. yüzyılda üç kez ciddi salgınlara yol açmıştır. Yeni tanımlanan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu pandemi küresel endişeye neden olmuştur. Hastalığının hızlı yayılması, geniş kitleleri etkilemesi, yüksek oranda hastane ve yoğun bakım yatışı gerektirmesi nedeniyle bu pandemide yoğun bakımların yönetimi ve yoğun bakımda hasta takibi ciddi bir önem arz etmiştir. Bu derlemede COVID-19 tanılı yoğun bakım hastalarının tedavileri şu ana dek elde edilen literatürler ve deneyimler ışığında derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Koronavirüs, yoğun bakım, Covid-19.

Arslan Ü, Özgen C, Sungurtekin H. Yoğun bakımda Covid-19. Pam Tıp Derg 2020;13:833-841.

Abstract

Coronaviruses have caused serious outbreaks three times in the 21st century. The pandemic caused by the newly identified SARS-CoV-2 virus has caused global concern. In this pandemic, the management of intensive care units and patient follow-up in intensive care are of great importance due to the rapid spread of the disease, affecting large masses, and more hospital and intensive care. In this review, the treatment of intensive care patients diagnosed with COVID-19 has been collected in the light of the literature and experience obtained so far.

Key words: Coronavirus, intensive care, Covid-19.

Arslan Ü, Özgen C, Sungurtekin H. Covid-19 in intensive care unit. Pam Med J 2020;13:833-841.

Giriş

Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019 tarihinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakalarının bildirilmesi sonrası yapılan araştırmalar ile Ocak 2020 tarihinde insanlarda yeni bir Koronavirüs tespit edilmiştir. 2003 yılında pandemi nedeni olan SARS virüsüne benzerliği nedeni ile bu virüs 'severe acute respiratory syndrome coronavirus-2' (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir [1]. SARS-CoV-2 virüsü kısa sürede tüm dünyaya yayılmış olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "koronavirüs hastalığı-19" (COVID-19) olarak isimlendirilmiştir. Tüm dünyada COVID-19'un neden olduğu yaygın hastalık sonucunda DSÖ 19.03.2020 tarihinde pandemi ilan etmiştir [2]. Hastalığın ilk tespit edildiği günden itibaren 6 Mayıs 2020 tarihine kadar yüzün üzerinde

ülkeden SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte kişi sayısı 3.557.235 olarak bildirilmiş olup, 245.150 hastada ölümle sonuçlanmıştır [3]. Türkiye'yi de etkisi altına alan COVID-19 hastalığı Türkiye'de ilk olarak 11 Mart 2020 tarihinde saptanmış ve 5 Mayıs 2020 tarihine kadar 129,491 COVID-19 olgusu ve 3,520 olguda da mortalite raporlanmıştır [4].

COVID-19 hastalığının hızlı yayılması, yüksek oranda hastane ve yoğun bakım yatışı gerektirebilmesi nedeniyle bu hastaların düzgün yönlendirilmesi önem arz etmektedir. COVID-19'lu hastaların izlenmesi gereken birimlerin düzgün belirlenememesi, ülkede bulunan sağlık kuruluşlarının kapasitesine uygun kullanılamamasına neden olacaktır. Ayrıca İtalya, Çin, İspanya ve ABD gibi ülkelerde görüldüğü üzere yüksek oranda yoğun bakım

Ülkü Arslan, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drulkuarslan@gmail.com (orcid.org/0000-0001-5277-9034) (Sorumlu Yazar)

Cansu Özgen, Uzm. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: drcansu85@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-2376-0419)

Hülya Sungurtekin, Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: hsungurtekin@yahoo.com (orcid.org/0000-0002-9453-5625)

ihtiyacı olabilmesi nedeni ile COVID-19'lu kritik durumdaki hastaların yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde takibi ve yönetimi önemlidir. Ancak; COVID-19'un yeni tanınan bir hastalık olması nedeni ile tanı, tedavi ve takiplerde hala birçok bilinmeyen vardır. Maalesef, COVID-19 için spesifik bir tedavi rejimi ya da aşı bulunmamaktadır. Bu nedenle, diğer ülkelerde ve sağlık kuruluşlarında özellikle yoğun bakım ünitelerinde uygulanan tanınmış yaklaşımlar, tedaviler ve takip algoritmaları önemlidir. Bu derlemede COVID-19 tanılı hastaların YBÜ'deki yönetiminin nasıl yapılması gerektiği özetlendi.

Covid-19 patofizyolojisi

Koronaviruslar tek zincirli, zarflı RNA virüsleridir. Üç boyutlu yapıları incelendiğinde dört adet önemli yüzey protein yapısı göze çarpmaktadır. Bunlar nükleokapsid (N) proteini, membran (M) proteini, zarf (E) proteini ve diken (S-spike) proteindir. Virüs, S proteini ile konakçı hücrenin ACE-2 reseptörüne bağlanır. Bağlanma sonrasında, yine konakçı hücrede bulunan hücresel transmembran serin proteazlar (TMPRSS) yardımıyla virüsün S proteini kesilerek viral proteinlerin konakçı hücreye alınması sağlanır. Hücre içerisinde viral genom replike olur ve enfeksiyon sürecini başlatır. Virüs akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem gibi konakçı hücrede ACE-2 reseptörü ve TMPRSS'nin birlikte bulunduğu yapılar da enfeksiyon oluşturur. Solunum yetmezliği, diyare, akut böbrek hasarı gibi, virüsün tuttuğu dokuya özgü semptom ve bulgular ortaya çıkar [5].

Yoğun bakım ünitesi takibi gereken Covid-19 hastalarının klinik özellikleri

COVID-19 olan hastaların YBÜ'de takibi, hastalığın şiddetine ve sağlık sisteminin yoğun bakım yatak kapasitesine bağlı olarak ülkeden ülkeye değişmektedir. Çin'de hastanede yatan hastalar arasında yoğun bakım yatış oranı %5 ile %32 arasında bildirilmiştir [6-9].

SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19'a bağlı görülen semptomlar spesifik değildir ve asemptomatik bulgulardan, ciddi pnömونيye kadar değişen spektrumda karşımıza çıkabilir. En yaygın rastlanılan semptomlar; ateş, kuru öksürük, halsizlik ve nefes darlığıdır [6-10]. Bu semptomların ortaya çıkması hastalığın prodrom süresi ile ilişkilidir ve bu süre 3-5 gün arasında değişmektedir.

Semptom başlangıcından şiddetli pnömوني gelişimine kadar geçen süre ise ortalama 7-12 gündür [6, 11-14]. Önemli olarak, COVID-19 daha az sıklıkta nörolojik ve gastrointestinal sistem semptomlarıyla da birlikte olabilmektedir [8, 9, 13, 14].

COVID-19, hastaların %13,8'inde daha şiddetli görülebilmektedir. Hastalığın şiddetli seyrettiği grup özellikle yaşlı ve komorbiditesi bulunan hastalar olarak bildirilmiştir [8, 11]. Özellikle hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, obezite önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır [6, 8, 10]. Ayrıca hastalığın erkeklerde daha çok görüldüğü raporlanmıştır. Literatürde, Çin'den bildirilen verilere göre COVID-19'lu kritik hastalarda sayıca erkek hâkimiyeti vardır [6, 8] ve yakın zamanda İtalya'da YBÜ'de takip edilen SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte 1531 hastanın incelendiği bir çalışmada kritik bakım gerektiren hastaların %82'sinin erkek olduğu bildirilmiştir [10].

COVID-19'a bağlı gelişen pandemide önemli olan basamağın, yoğun bakım kapasitesinin uygun kullanılmasıdır. Yoğun bakım yataklarının uygunsuz kullanımı, yoğun bakım hizmetinden fayda görebilecek kritik hastaların tedavi alamamasına ve ülke kaynaklarının gereksiz kullanımına neden olacaktır. Ayrıca, hastaların geç dönemde yoğun bakım hizmetine ulaşması nedeni ile hızlı tedavi başlanması zorlaşacaktır. Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (TC. SBHSGM) COVID-19 için kılavuzlar hazırlamış ve yoğun bakım yatış kriterleri belirlemiştir. TC. SBHSGM tarafından hazırlanan kılavuza göre YBÜ'ne kabul endikasyonları; solunum sayısı >30/dk, ilerleyici dispne ve izlemde oksijen ihtiyacında artış, 5 L/dk oksijen tedavisine rağmen SPO₂<90 ve PaO₂<70, laktat düzeyi >2 mmol, hipotansiyon (sistolik kan basıncı<90 mmHg ve olağan SKB dan 40 mmHg'dan fazla düşüş ve ortalama arter basıncı<65 mmHg), akut organ yetmezliği bulguları olan hastalar olarak belirlenmiştir [15].

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda semptomların başlamasından YBÜ'ne kabul edilmesine kadar geçen ortalama sürenin 10 gün, semptom başlangıcından ölüme kadar geçen sürenin 2-8 hafta, klinik iyileşmeye kadar geçen süre 6-8 hafta olduğu bildirilmiştir [8, 16]. YBÜ'ne yatış gerektiren COVID-19'lu hastalarda en sık görülen komplikasyonlar akut solunum

sıkıntısı sendromu (%60-70), şok (%30), myokardiyal disfonksiyon (%20-30) ve akut böbrek hasarı (%10-20) olarak raporlanmıştır [16]. COVID-19'a bağlı YBÜ mortalitesi farklı çalışmalara göre değişmekle birlikte; ileri yaş, hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi komorbiditelerin varlığı, yüksek d-dimer, yüksek c-reaktif protein seviyesi, düşük lenfosit düzeyi yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur [7, 8, 10, 13, 14, 16].

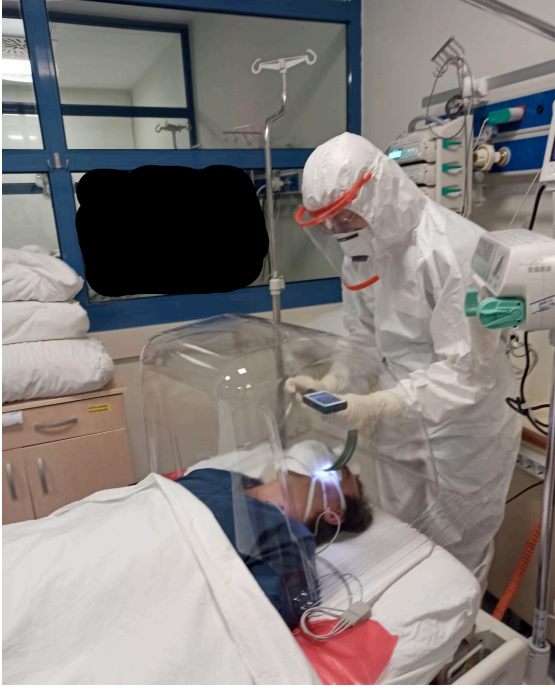
Yoğun bakımda Covid-19 hastalarında hava yolu yönetimi ve solunumsal destek

COVID-19 hastalarında sık görülen ciddi klinik durumlardan biri de invaziv mekanik ventilasyon gerektiren akut hipoksemik solunum yetmezliği veya akut solunum sıkıntısı sendromudur (ARDS). Guan ve ark. [6] 1099 COVID-19'lu hastalar arasında endotrakeal entübasyon ihtiyacının %2,3 olduğunu bildirmişlerdir. YBÜ koşullarında kritik hasta entübasyonu birtakım zorlukları olan bir işlemdir ve genellikle birinci endotrakeal entübasyon denemesindeki başarı oranı %80'in altındadır. Ayrıca entübasyon sırasında hastaların %10'unda ciddi hipoksemi, %2'sinde de kardiyak arrest gelişebilir. SARS-CoV-2 virüsünün son derece bulaşıcı olması, ön planda damlacık ve aerosol oluşumu ile bulaşıcı da göz önüne alındığında, endotrakeal entübasyon işlemi sağlık çalışanlarına bulaş açısından da yüksek risk oluşturmaktadır. Bu nedenle COVID-19'lu hastalarda hızlı ve güvenli hava yolu sağlanabilmesi son derece önemlidir ve hava yolu yönetimi konusunda eğitilmiş, tecrübesi bulunan sağlık çalışanları tarafından yapılmalıdır [17, 18]. Endotrakeal entübasyon mümkünse videolarinoskopi ile tek kişilik negatif basınçlı odada mümkün olan en az sayıda sağlık çalışanı ile hızlı ardışık entübasyon tekniği uygulanarak yapılmalıdır. Preoksijenizasyon rezervuarlı yeniden solunmasız maske ile gerçekleştirilebilir, balon maske ventilasyonun zorunlu olduğu hallerde bakteri-virüs filtresi kullanılmalıdır. Fleksible bronkoskop ile entübasyon, aerosilizasyon oluşturması nedeniyle virüs bulaşıcı açısından yüksek riskli bir işlem olup zor entübasyon durumunda uygulanabilir. Bir diğer dikkat edilmesi gereken önemli noktalardan biri de endotrakeal entübasyon sırasında hastaya 2 metre mesafeden yakın olacak sağlık personelinin N95 maske, gözlük, başlıklı su geçirmez tulum veya uzun kollu

önlük, çift kat eldiven gibi tam korunaklı kişisel koruyucu ekipman kullanımınıdır [17, 19] (Resim 1). İlk kez Tayvan'daki bir doktor tarafından endotrakeal entübasyon sırasında sağlık çalışanlarının kontaminasyonunu azaltmaya yönelik olarak tanımlanan aerosol kutusunun kontaminasyonu azaltabileceği bildirilmekle birlikte bu kutunun kullanımının güvenli olup olmadığı ve kutu çıkarıldıktan sonra havaya partiküllerin yayılmasına neden olup olmadığı ile ilgili literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır [20-22] (Resim 2). Etkinliği kanıtlanmamış diğer koruyucu ekipmanlardan biri ise elektrikli hava temizleme respiratörleri olup bulaşıcı azaltmak için özellikle Çin'de yaygın olarak kullanılmıştır [18].



Resim 1. Endotrakeal entübasyon sırasında kişisel koruyucu ekipman



Resim 2. Endotrakeal entübasyon sırasında aerosol kutusu kullanımı

Solunum yetmezliğinin erken tanınması ve tedavi edilmesi mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemlidir. COVID-19'lu hastalarda geleneksel oksijen tedavilerine rağmen artmış solunum iş yükü ve hipoksemi oluşabilir. Bununla birlikte bazı hastalarda solunum sıkıntısı belirtileri olmadan da hipoksemi gelişebilir, bu durum solunum yetmezliğinin geç tanınmasına ve artmış mortaliteye sebep olabilir. COVID-19'lu hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon (NİV) tedavisi kullanımı ile ilgili veriler tartışmalıdır. Önceki çalışmalardan edinilen bilgilere göre NİV kronik obstruktif akciğer hastalığının alevlenmesine ve kardiyojenik akciğer ödemeine neden olan viral pnömonili hastalarda, hafif ARDS'de endotrakeal entübasyon ihtiyacı ve mortaliteyi azaltabileceği bilinmektedir. Ancak literatürde birden fazla nedenden kaynaklanan orta ve şiddetli ARDS'de daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu, trakeal entübasyonu geciktirebildiği ve şiddetli solunum yetmezliğine neden olan akut viral pnömonide olası yararlarının belirsiz olduğu, hatta bazı yayınlarda hastane sağ kalımını azalttığı bildirilmiştir [16, 23, 24]. Bunlara ek olarak daha önceki çalışmalarda da SARS ile enfekte hastalarda NİV kullanımının etkili ve güvenli olduğu bildirilmekle birlikte bu cihazlar tarafından aerosol üretimi riskine

ilişkin güvenlik endişelerini doğrulamak veya reddetmek için yeterli veri bulunmamaktadır. Mevcut veriler, NİV'nin nozokomiyal bulaşa sebep olduğunu düşündürse de bu durum laboratuvar verileri ile desteklenmemiştir [16, 25]. COVID-19'lu hastalarda NİV erken evrelerde seçilmiş hastalarda uygulanabilir ancak endotrakeal entübasyonun geciktirilmemesine dikkat edilmelidir. Ayrıca, yapılan çalışmalara göre COVID-19 hastalarında uzamış NİV desteği önerilmemektedir [26-28]. COVID-19 hastalarında hipoksemik solunum yetmezliğini tedavi etmek ve endotrakeal entübasyon oranını azaltmak amaçlı yüksek akımlı oksijen kullanımı giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalar yüksek akımlı oksijen tedavisinin akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda entübasyon oranlarını azaltabileceğini düşündürse de, kullanımı gecikmiş entübasyon ve artmış mortalite ile sonuçlanabilir [29-31]. Ayrıca yüksek akımlı oksijen tedavisinin virüs yayılımı ile genel olarak güvenli olduğu kabul edilse de virüs yayılımını artırıp artırmadığı ile ilgili veriler net değildir [16].

ARDS gelişen hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanmalıdır. Bu çerçevede hastalara düşük tidal hacimler (4-6 mL/kg ideal vücut ağırlığı) uygulanarak plato basıncını <30 cmH₂O hedeflenmeli ve oksijen toksisitesini azaltmak için inspire edilen oksijen konsantrasyonunu (FiO₂) en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Hastalarda permisif hiperkapniye izin verilmeli pH<7,15 olmadıkça tidal volümler 8 ml/kg'a çıkılmamalıdır. Uygulanan yüksek PEEP değerleri oksijenizasyonda iyileşme sağlayabilmekle birlikte hemodinamik açısından bir takım olumsuz sonuçları beraberinde getirebilir. Bu nedenle hastalara PEEP titrasyonu uygulanarak uygun değer PEEP düzeyine ulaşılmalıdır. Hedeflenen tidal volümleri ve parametleri sağlayabilmek için nöromusküler bloker ajanlar uygulanabilir ancak rutin kullanımından kaçınılmalıdır. Prone pozisyon uygulanmasının şiddetli ARDS'li hastalarda daha iyi ventilasyon-perfüzyon oranı sağladığı, oksijenizasyonu iyileştirdiği ve daha iyi sağ kalımla ilişkili olduğu bilinmektedir. COVID-19'a bağlı ARDS gelişen PaO₂ / FiO₂ <150 olan hastalarda da prone pozisyon verilmesi önerilmektedir [28, 32, 33]. Ancak SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda gelişen ARDS'li hastaların bazılarında birtakım farklılıklar olabileceği ve iki farklı fenotipin bulunabileceği de literatürde

tanımlanmıştır. COVID-19'lu ARDS gelişen bazı hastalarda düşük oksijenizasyona rağmen akciğer kompliansının korunduğu, uygulanan PEEP'e düşük yanıtla karakterize olduğu bildirilmiş, fenotip L olarak isimlendirilmiş ve bu hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerinden farklı olarak daha yüksek tidal volümlerin (6-7ml/kg) güvenli uygulanabileceği belirtilmiştir. Tanımlanan bir diğer fenotip ise "H tip" olup düşük akciğer kompliyansı bulunan, uygulanan PEEP'e iyi yanıt veren, tipik ARDS bulguları ile karakterize tiptir. Ayrıca bu iki fenotipin birlikte bulunabileceği ve birbirine geçiş olabileceği de belirtilmiştir [34].

Şiddetli ARDS'li hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerine rağmen hipokseminin devam ettiği durumlarda ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanılabilmesi ve sağ kalımı arttırabileceği bilinmekle birlikte nazokomiyal enfeksiyon, hemoraji gibi ciddi komplikasyonları bulunan bir tedavidir. Ayrıca pahalı bir tedavi olması, deneyimli merkezlerce uygulanması gerekliliği, salgın durumunda kaynakların kısıtlı olması ve COVID-19'lu hastalarda ECMO tedavisinin olası yararları konusunda yeterli kanıt bulunmaması hatta kötü sonuçlarla da ilişkili olabilmesi nedeniyle kullanım alanı sınırlıdır [16, 33, 35].

Yoğun bakımda sık karşılaşılan sorunlar ve kardiyopomoner resusitasyon

COVID-19'un damar yatağında mikrotrombozlara neden olarak mikrosirkülasyonu bozması sonucu birçok organ sistemi etkilenmektedir ve özellikle ciddi veya kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında gelişen şokun tipi henüz net olarak bilinmese de değişen oranlarda şok tablosu gelişebilmektedir. Bu oran yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda %20-35'e kadar çıkabilmektedir ve önemli bir mortalite sebebidir [13].

Sepsis-3 Uluslararası Konsensüsüne göre sepsis, enfeksiyona disregüle konakçı yanıtı sonucu ortaya çıkan hayatı tehdit eden organ yetmezliği; septik şok, yeterli sıvı resusitasyona rağmen ortalama arteryel basıncı 65 mmHg üstünde tutmak için vazopressör gerekliliği veya normotansif hastada laktat düzeyinin 2 mmol/L olması olarak tanımlanmıştır [36]. Şok gelişen birçok COVID-19 hastası Sepsis-3 Uluslararası Konsensüsünde belirlenen sepsis ve septik şok kriterlerini karşılamaktadır. Bu hastalarda

sıvı duyarlılığını değerlendirmek için statik parametreler yerine cilt sıcaklığı, kapiller dolum süresi, serum laktat düzeyi ölçümünü içeren dinamik parametrelerin kullanımı ve konservatif sıvı yönetimi önerilmektedir. Sıvı tedavisinde dengeli kristaloidlerin kullanılması önerilmekte ve hidroksietil nişasta, jelatinler, dekstranların kullanımı önerilmemektedir. Hedef ortalama arteryel basınç değerini sağlanamayan hastalarda ilk tercih edilecek vazoaaktif ajan norepinefrin olup, norepinefrin ile hedef ortalama arteryel basınç değerinin sağlanamadığı hastalara öncelikli olarak vazopressin olmak üzere adrenalin de eklenmemektedir [29].

COVID-19'lu hastalarda sitokin fırtınası sendromu ve bunun ciddi bir formu olan sekonder hemofagositik lenfositosis gelişebilir. Artmış serum İL-6 düzeyi ile karakterize olan sitokin fırtınası sendromu COVID-19'da görülen birçok olumsuz klinik sonuç ile ilişkilendirilmiştir [37]. Bu hastalarda gelişen sitokin fırtınası sendromunun tedavisi ile ilgili literatürde yüksek kanıt düzeyi bulunan veriler bulunmamakla birlikte bu hastaların İL-6 inhibisyonundan fayda görebileceği bildirilmiştir [38, 39]. Ayrıca TC. SBHSGM'nin COVID-19 hastaları için hazırladığı kılavuzda da sitokin fırtınasının neden olduğu sekonder hemofagositik lenfositosis bulunan hastalara İL-6 reseptör antagonisti olan tosilizumab tedavisinin uygulanabileceği belirtilmiştir [15].

Mevcut veriler tüm SARS-CoV-2 virüsü ile enfekte hastalar arasında akut böbrek hasarı oranının %0,5 kadar düşük olduğunu göstermekle birlikte yoğun bakım ünitesi takibi gereken hastalarda bu oran ve renal replasman tedavisi ihtiyacı çok daha yüksektir [6, 8, 40]. Yoğun bakımda takip edilen hastalar günlük olarak akut böbrek hasarı belirtileri açısından dikkatle takip edilmeli, sıvı tedavisi ve hemodinami optimize edilmeli, nefrotoksik ajan kullanımından kaçınılmalıdır. Sürekli renal replasman tedavisinin iyi bir hemodinami sağlama ve inflamatuvar sitokinleri uzaklaştırma avantajı, yoğun bakımda takip edilen bu hastaların ARDS çoklu organ yetmezliği tablosu da göz önünde bulundurulduğunda böbrek yetmezliği gelişen yoğun bakım hastaları için uygun bir tedavi yaklaşımı gibi görünmektedir [41-43].

SARS-CoV-2 virüsü akciğerler başta olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilmektedir. COVID-19 hastalarında kardiyak etkilenme sonucu; aritmi, myokardiyal hasar, fulminan myokardit ve kalp yetmezliği gelişebileceği çalışmalarda raporlanmıştır [7, 8, 12]. Ayrıca 2389 hastayı içeren 13 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde COVID-19'lu hastalarda miyokardiyal hasar; mortalite, YBÜ bakım ihtiyacı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [44]. Kardiyovasküler etkilenmesi olan hastalar için şu anda kanıta dayalı bir öneri bulunmamakla birlikte kardiyovasküler komplikasyon gelişen veya daha önceden kardiyovasküler hastalığı olan COVID-19 ile başvuran hastalar için genel yönetim prensipleri, COVID-19 olmayan diğer hastalarla aynıdır. Bir diğer önemli nokta ise COVID-19 tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların potansiyel kardiyak yan etkileri konusunda dikkat olunması gerektiğidir. Bu ilaçların kullanıldığı hastalarda günlük elektrokardiyografi takibi yapılmalıdır [45]. Ayrıca COVID-19'un arteriyel ve venöz tromboembolik olaylara yatkınlık yaratması nedeniyle tüm COVID-19 hastalarına profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) verilmelidir ve kullanılan antiviral ilaçlarla antikoagülan tedaviler etkileşebileceğinden dikkatli olunmalıdır [46, 47].

Hemodinamik açıdan istikrarlı seyredemeyecek olan kardiyak arrest riski bulunan COVID-19 hastaları mümkün olduğunca erken tanınmalı ve kardiyak arrest önlenmeye çalışılmalıdır. Avrupa resusitasyon derneği kardiyak arrest gelişen COVID-19 hastalarının yönetimi için yakın tarihte bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre kardiyopulmoner resusitasyon aerosol üreten bir işlemdir bu yüzden kardiyopulmoner resusitasyona başlamadan önce kişisel korucu ekipmanlar giyilmelidir. Bu ekipmanlar en azından bir FFP3 maskesi, FFP3 mevcut değilse FFP2 maske, uzun kollu önlük, uzun eldivenler, göz ve yüz korumasını içermelidir ve hava yolunun filtrelenmesi için ısı-nem değiştirici filtre veya HEPA filtre kullanılmalıdır. Yoğun bakımda entübe hastalarda gelişen kardiyak arrest durumunda arreste sebep olabilecek mekanik ve teknik sebepler (endotrakeal tüp ve filtre tıkanması, mekanik ventilatör arızası gibi) ekarte edilmeli, hasta mekanik ventilatörden ayrılmalı ve FiO₂ %100'e artırılarak solunum sayısı dakikada 10 olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Prone pozisyon uygulanan hastalarda kardiyak arrest gelişmesi durumunda göğüs kompresyonu skapulalar arasından uygulanmalı, defibrilasyon uygulanacak hastalarda pedlerin yerleşimi için ön arka veya bilateral aksiller yerleşim kullanılmalı, hava yolu problemi olan hastalar ve prone pozisyonda göğüs kompresyonlarının etkisiz olduğu hastalar hızla supin pozisyona alınmalıdır [48].

Prognoz

COVID-19'a bağlı mortalite oranı 6 Mayıs 2020 tarihli DSÖ verilerine göre %6,8 olup bu oran hastaların demografik özellikleri, sağlık hizmetinin kullanılabilirliği, verilen sağlık hizmetinin kalitesi gibi faktörlere bağlı olarak ülkeden ülkeye önemli ölçüde değişiklik göstermektedir [3]. Türkiye'de ise bu oran TC. SBHSGM'nin 5 Mayıs 2020 tarihli verilerine göre %2,7'dir [4]. SARS-CoV-2'nin mortalite oranı SARS ve MERS-CoV ile kıyaslandığında daha düşüktür ancak SARS-CoV-2 diğer koronavirüslere göre çok daha geniş kitleleri etkilemiş ve daha fazla sayıda insanın ölümüne sebep olmuştur [49].

Literatürde yapılan çalışmalar; COVID-19'a bağlı en önemli mortalite sebeplerini invaziv mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği başta olmak üzere, akut kardiyak hasar, akut böbrek yetmezliğini de içeren çoklu organ yetmezliği olarak raporlamış olup 65 yaş üstü olmak, özellikle hipertansiyon diyabet gibi kardiyovasküler komorbiditelerin varlığı, sigara kullanımı, lenfopeni, trombositopeni bulunması ve CRP, D-dimer, İL-6 kan düzeyinin yüksek olmasının kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir [50-52].

Sonuç olarak, COVID-19'un neden olduğu pandemi, yoğun bakım ünitelerinde hasta bakım protokollerinde farklılıklar ortaya çıkarmıştır. Bu yöntemler hasta ve sağlık çalışanının sağlığı açısından önem arz etmektedir. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığının birçok bilinmeyenidir. Bu virüsü daha iyi anlamak ve COVID-19 tedavisini kanıta dayalı bilgilerle yönetmek için daha fazla deneyime ve randomize kontrollü araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Novel Coronavirus—China. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Accessed May 01, 2020
2. Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>. Accessed May 01, 2020
3. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed May 06, 2020
4. Türkiye'deki güncel durum. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/>. Erişim tarihi 06 Mayıs 2020
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clinical Immunology* 2020;215:108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
10. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
11. Mission WCJ. Report of the who-china joint mission on coronavirus disease 2019 (Covid-19). (World Health Organization) Retrieved 2020;8:1-40. Available at: [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Accessed May 01, 2020
12. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
13. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
14. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *Jama* 2020;323:1612-1614. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
15. COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) rehberi. Erişim adresi: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf. Erişim tarihi 01 Mayıs 2020
16. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020;8:506-517. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
17. Cook T, El Boghdady K, McGuire B, McNarry A, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with Covid-19: guidelines from the difficult airway society, the association of anaesthetists the Intensive care society, the faculty of intensive care medicine and the royal college of anaesthetists. *Anaesthesia* 2020;75:785-799. <https://doi.org/10.1111/anae.15054>
18. Yao W, Wang T, Jiang B, et al. Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations. *Br J Anaesth* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.03.026>
19. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth* 2020;67:568-576. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01591-x>
20. Kearsley R. Intubation boxes for managing the airway in patients with COVID-19. *Anaesthesia* 2020. <https://doi.org/10.1111/anae.15081>
21. Everington K. Taiwanese doctor invents device to protect US doctors against coronavirus. *Taiwan News* 2020. Available at: <https://www.taiwannews.com.tw/en/news/3902435>. Accessed May 01, 2020
22. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, Nozari A, Ortega R. Barrier enclosure during endotracheal intubation. *N Engl J Med* 2020;382:1957-1958. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007589>
23. Carrillo A, Gonzalez Diaz G, Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012;38:458-466. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2475-6>
24. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017;50:1602426. <https://doi.org/10.1183/13993003.02426-2016>

25. Cheung TM, Yam LY, So LK, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest* 2004;126:845-850. <https://doi.org/10.1378/chest.126.3.845>
26. Namendys Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020;8:18. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30110-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30110-7)
27. Meng L, Qiu H, Wan L, et al. Intubation and ventilation amid the COVID-19 outbreak Wuhan's experience. *Anesthesiology* 2020;132:1317-1332. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003296>
28. Arabi YM, Fowler R, Hayden FG. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 2020;46:315-328. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5>
29. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
30. Rochweg B, Granton D, Wang D, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019;45:563-572. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05590-5>
31. Koga Y, Kaneda K, Fujii N, et al. Comparison of high-flow nasal cannula oxygen therapy and non-invasive ventilation as first-line therapy in respiratory failure: a multicenter retrospective study. *Acute Med Surg* 2019;7:461. <https://doi.org/10.1002/ams2.461>
32. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:433-434. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)
33. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, Zhao M, Liu J, et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Ann Intensive Care* 2020;10:45. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00661-z>
34. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>
35. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *Jama* 2020;323:1245-1246. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2342>
36. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
37. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
38. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med* 2020;18:164. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>
39. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020;368:473-474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>
40. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>
41. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020;14:126-135. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>
42. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from seattle. *Am J Kidney Dis* 2020. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.001>
43. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:308-310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
44. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.052>
45. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
46. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020;1-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14871>
47. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>
48. ERC COVID-19 guidelines. Available at: <https://erc.edu/>. Accessed May 01, 2020
49. Mahase E. Coronavirus: Covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ* 2020;368:641. <https://doi.org/10.1136/bmj.m641>

50. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;15:12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
51. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
52. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/prognosis>. Accessed May 06, 2020

Yazarların makaleye olan katkıları

Ü.A. ve H.S makalenin konseptini hazırlamıştır. C.Ö. ve Ü.A tarafından literatür taraması ve edinilen bilgilerin yorumlanması yapılmıştır. Makale H.S. ve Ü.A tarafından yazılmıştır. H.S. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmıştır. Ayrıca tüm yazarlar makalenin tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.

YAZAR İNDEKSİ (Cilt 13, 2020)

YAZAR İSMİ

Abdullah Beyoğlu
Abdullah Emre Taçyıldız
Abdullah Erdem Arıkan
Abuzer Kekeç
Açelya Gökdeniz Yıldırım
Adnan Demirci
Adnan Kirmit
Ahmet Baki Yağcı
Ahmet Doğucem Marangoz
Ahmet Ergin
Ahmet Oytun Baykan
Ahmet Peker
Akif Ayaz
Alaa Quisi
Alev Atıgan
Ali Akyiğit
Ali Arslan
Ali Ersin Zümrütbaş
Ali Fettah
Ali İhsan Ökten
Ali Kemal Erenler
Ali Ökten
Almila Şenat
Alten Öskay
Arzu Akdağlı Ekici
Arzu Yaren
Aslan Güzel
Aslı Mete
Aslı Nar
Aslı Yılmaz
Aslınur Ezber
Atakan Özkan
Atakan Yılmaz
Atike Gökçen Demiray
Atilla Çayır
Aydın Demiray
Aydın Sinan Apaydın
Aydın Yıldıoğan
Ayhan Atıgan
Aykut Başer
Aylin Hande Gökçe
Aylin Köselers
Aylin Öztürk Meral
Ayşe Anık
Ayşe Ayzıt Kılınc
Ayşe Korkmaz
Ayşe Sarsan
Ayşegül Aksoy Gökmen
Ayşegül Demir
Ayşegül Özdemir Ovalıoğlu
Ayşin Nalbantoğlu
Azem Akıllı
Aziz Gültekin
Banu Çelikel Acar
Başak Karasu
Belda Dursun

SAYFA NO

1-8
605-611
561-567
749-757
431-434
677-686
284-289
248-256
477-484, 813-815
291-302, 303-310
519-527
785-793
229-234
519-527
215-218
541-546
27-31, 393-402
445-448
541-546
27-31, 393-402
311-319
393-402
775-783
621-627
311-319
363-367
677-686
193-198, 659-664
341-349
331-339
53-59
369-372
621-627, 749-757
363-367
541-546
363-367
775-783
587-592
439-443
445-448, 659-664, 705-713
369-372
749-757
169-175
509-518
759-766
81-90
817-821
695-704
587-592
605-611
33-40
137-147
119-127
651-657
385-391
431-434

Bengü Yücens	321-329
Berat Acu	219-223
Berrak Gümüşkaya Öcal	775-783
Berrin Tuğrul	9-18
Betül Akbay	291-302, 303-310
Betül Özcan	258-266
Bilal Olcay Peker	695-704
Bilal Utku Alemdaroğlu	248-256
Burak Bahadır	775-783
Burak Oymak	248-256
Burcu Önder	225-228
Burcu Volkan	541-546
Burcu Yapar Taşköylü	363-367
Burcu Yüksel	555-560
Bülent Karapınar	509-518
Bürge Kabukçu Başay	373-384
Can Kocasarac	795-802
Caner Özdemir	291-302
Caner Türkoğlu	519-527
Cansu Özgen	833-841
Cavidan Nur Semerci Gündüz	229-234
Cengiz Candan	561-567
Cengiz Ceylan	785-793
Ceylan Bal	775-783
Cihan Toktaş	445-448, 705-713
Cihangir Doğu	311-319
Çağdaş Erdoğan	477-484
Çiğdem Tekkanat	739-747
Damla Tezer	373-384
Deniz Özalp Kızılay	487- 494
Derya Kılıç	403-413, 453-461
Dicle Şener	547-554
Diğdem Aydın Yılmaz	593-604
Dilara Ekici Zincirci	225-228
Doğan Yücel	569-578
Dolunay Gürses	268-274
Durmuş Etiz	219-223
Ebru Güzel	677-686
Ebru İpek Türkoğlu	155-162
Ebru Kazancı	81-90
Egemen Eroğlu	163-167
Elif Akpınar	677-686
Emine Çiğdem Kırçiçeği Çiçekdağ	155-162
Emine Kılıç Toprak	248-256
Emiş Deniz Akbulut	284-289, 393-402
Emre Bilgin	27-31, 393-402
Emre Emekli	219-223
Ender Düzcan	449-452
Ercan Bal	775-783
Ercan Mustafa Aygen	199-206
Erdal Tunç	235-247
Erkan Alataş	449-452, 453-461, 485
Ertan Karaman	827-832
Esin Avcı	101-108
Esra Gürkaş	651-657
Eragül Akıncı	276-283
Evrin Şimşek	137-147
Eylem Özaydın Göksu	555-560
Eylem Tunçay	109-117
Fatih Çifçi	749-757
Fatih Temoçin	569-578
Fatih Yakar	733-737
Fatma Aydın	651-657
Fatma Genç	555-560
Fatma Nur Kesiktaş	225-228
Fatma Ünver	248-256
Fazıl Necdet Ardıç	53-59
Feride Figen Ateşci	739-747
Feridun Suat Gökçe	369-372
Fettah Eren	587-592

Fulya Kamit	547-554
Furkan Ufuk	435-437
Fusun Düzcan	229-234
Fusun Şahin	215-218
Gamze Fışkın	331-339, 723-731
Gamze Gököz Doğu	363-367
Gizdem Yıldız	53-59
Gonca Hamid	827-832
Gökalp Öner	199-206
Gökçe Pınar Reis	541-546
Gökhan Alıcı	519-527
Gökhan Canaz	605-611
Gökhan Ozan Çetin	229-234
Gökhan Tazegül	415-423
Gül Aktan	509-518
Gülcan Sağlam	403-413
Gülçin Abban Mete	101-108
Gülgün Çetintaş Afşar	109-117
Gülhan Eren	425-429
Gülizar Alishbaylı	759-766
Güllü Eren	587-592
Gülseren Bağcı	229-234
Gülşen Yörük	425-429
Günay Ertem	569-578
Gürbüz Akçay	823-826
Güvenç Doğan	311-319
Hakan Akça	363-367
Hakan Alkan	817-821
Hakan Sarbay	535-540
Hakan Seçkin	677-686
Hakan Yarkıcı	785-793
Hale Ünver Tuhan	487- 494
Halil Kocamaz	101-108, 357-362
Haluk Çokuğraş	759-766
Hande Özge Altunkaynak Çamca	613-619
Hasan Ali Altunbaş	415-423
Hasan Tekgül	509-518
Hasan YetimalarHatice Koç	403-413
Hatice Topal	739-747
Havva Kasal	823-826
Hazar Harbalıoğlu	291-302
Hıdır Esmé	519-527
Hülya Deveci	629-634
Hülya Sungurtekin	207-214
Hüseyin Dunder	833-841
Işıl Deniz Alırcacı	795-802
İbrahim Türkçüer	276-283
İbrahim Veysel Fenkçi	749-757
İlknur Kaleli	439-443
İrmak Baran	715-721
İsmail İştemen	91-99
Kadir Oktay	27-31, 393-402
Kadir Ömür Günseren	677-686
Kanay Yarıbaş	659-664
Kemal Alper Afşer	229-234
Kenan Demir	27-31, 393-402
Kenan Gümüş	587-592
Lala Ramazanova	331-339
M.Babür Kaleli	341-349
Mahmut Tunçay Özgün	715-721
Mehmet Ali Özen	199-206
Mehmet Ali Taş	163-167
Mehmet Can Uğur	357-362
Mehmet Çelik	785-793
Mehmet Hakan Yetimalar	529-533
Mehmet Köseoğlu	403-413
Mehmet Nuri Koşar	529-533
Mehmet Sercan Ertürk	529-533
Mehmet Sipahi	61-67
Melek Bor Küçükataş	248-256

Melike Köroğlu	53-59
Melis Gönölal	69-175
Meltem Türkmen	169-175
Mert Özen	621-627, 749-757
Merve İşseven	9-18
Merve Yurttaş	331-339
Meryem Demirelli	569-578
Metin Deniz Karakoç	69-80
Mine Pekesen Kurtça	635-644
Muhammed Raşid Aykota	351-356, 435-437, 645-649, 665-675
Murat Seyit	621-627
Murat Yaşar Taş	431-434
Musa Turgut	101-108
Mustafa Atabey	665-675
Mustafa Balcı	415-423
Mustafa Çağdaş Çayır	187-192
Mustafa Gür	519-527
Mustafa Kemal Avşar	767-773
Mustafa Kemal Balcı	415-423
Mustafa Levent Uysal	605-611
Mustafa Yıldırım	677-686
Mutlu Yaka	101-108
Müjgan Ercan Karadağ	284-289
Münevver Yılmaz	268-274
Nagehan Didem Sarı	425-429
Nagihan Yalçın	425-429
Nalan Kalkan Oğuzhanođlu	321-329
Nazlı Kırap	341-349
Necla Tülek	569-578
Necmettin Yıldız	817-821
Neslihan Başçıl Tütüncü	341-349
Nevzat Atalay Çelikyürek	258-266
Nilay Şen Türk	431-434
Nilgün Altuntaş	579-586
Nilgün Çakar	651-657
Nilüfer Emre	351-356
Nurhan Doğan	331-339, 723-731
Nurhan Meydan Acımış	258-266, 291-302
Nursena Koloğlu	759-766
Nusret Yılmaz	415-423
Oğuzhan Aksu	593-604
Okan Alkış	705-713
Onur Birsen	19-26, 193-198
Onur Kılıç	193-198
Osman Uzunlu	827-832
Ömer Faruk Türkoğlu	775-783
Ömer Genç	519-527
Ömer Kitiş	509-518
Ömer Levent Tuncay	445-448
Ömer Tolga Güler	453-461
Özge Başaran	651-657
Özgen Kılıç Erkek	248-256
Özgü Hafızoğlu	495-507
Özgür Dađlı	177-186
Özgür Yağın	311-319
Özlem Anlaş	229-234
Özlem Nuray Sever	677-686
Özlem Turhan İyidir	341-349
Özmert M.A. Özdemir	463-475
Rabia Melis Gündođan	303-310
Rahim Özdemir	695-704
Ramazan Hakan Özcan	385-391, 803-812
Ramazan Sabırlı	749-757
Ramazan Sarı	415-423
Rasih Felek	149-154, 486
Reşad Beyoğlu	621-627
S.Özlem Altinkaya	199-206
Saadet Nur Sena Öztekin	817-821
Safiye Özvurmaz	41-51
Salih Angın	635-644

Salih Bütün	659-664, 705-713
Saliha Baykal	33-40
Samir Allahverdiyev	519-527
Sanem Yılmaz	509-518
Sarenur Gökben	509-518
Seda Baştürk	19-26
Selçuk Kaya	695-704
Selçuk Kayır	311-319
Selma Aktaş	81-90
Selma Tekin	813-815
Selma Urfalıoğlu	1-8
Sema Alaçam	91-99
Semih Kıvanç Olguner	27-31, 393-402
Serhat Özçiftçi	311-319
Serkan Değirmencioğlu	363-367
Serkan Filiz	129-135, 687-693
Seval Keloğlan	331-339
Sevda Yılmaz	351-356, 435-437, 665-675
Sevgi Peker	785-793
Sevil Alkan Çeviker	276-283
Sinan Çelen	659-664, 705-713
Soner Gök	449-452
Süleyman Demir	715-721
Süreyya Gül Yurtsever	695-704
Şahin Hanalioğlu	775-783
Şebnem Erdiñç	569-578
Şennur Keleş	687-693
Tahir Turan	705-713
Talat Cem Ovalıoğlu	605-611
Taner Şeker	519-527
Tarık Şengöz	119-127
Tolga Atakul	199-206
Tolga Semerkant	629-634
Tuba Kurt	651-657
Tuba Müderris	695-704
Tuğberk Baştürk	19-26
Tuğçe Toker Uğurlu	739-747
Tutku Erarlan	749-757
Umut Mousa	341-349
Ülkü Arslan	833-841
Ümit Çabuş	439-443, 715-721, 827-832
Veda Açık	393-402
Vildan Kaya	677-686
Vural Küçükataş	248-256
Yasin Özdemir	248-256
Yavuz Selim Kılıç	137-147
Yeliz Arman Karakaya	439-443
Yılmaz Ay	535-540
Yılmaz Şahin	199-206
Yurdal Gezeran	27-31
Yusuf Bozkuş	341-349
Yusuf Özlülerden	445-448, 659-664, 705-713
Zehra Yalçındağ	813-815
Zeliha Özge Kuroğlu	81-90
Zeynep Güneş	41-51

ISSN 1309-9833
e-ISSN 1308-0865



Pamukkale Tıp Dergisi

Pamukkale Medical Journal

Cilt/Vol: 13

Sayı/No: 3

Eylül/Semptember 2020

2020 yılı içerisinde Pamukkale Tıp Dergisi'ne gönderilen makaleleri değerlendiren hakemlerimiz

Abdullah Barış Akcan
Abdurrahman Coşkun
Adnan Şimşir
Ahmet Baltalarlı
Ahmet Baştürk
Ahmet Ergin
Ahmet Esat Kiter
Ahmet Türkeli
Alev Yıldırım Keskin
Ali Akdoğan
Alper Özorak
Arda Özyüksel
Argün Kış
Aslı Toylu
Atike Gökçen Demiray
Aydın Gözü
Aykut Tuncer
Ayşe Berna Anıl
Ayşe Esra Manguoğlu
Ayşegül Çevik Ergönül
Ayten Eraydın
Babür Kaleli
Başak Ünver Koluman
Belde Demir
Bengü Yücens
Bengür Taşkıran
Berkan Reşorlu
Berna Aksoy
Bilgin Emrecan
Birnur Yılmaz
Burcu Kasap
Burcu Yapar
Cağrı Ergin
Cüneyd Anıl
Cüneyd Anıl
Cüneyt Orhan Kara
Çağdaş Erdoğan
Çağrı Ergin
Deniz Anuk İnce
Deniz İlhan
Deniz Özçeker
Deniz Özkan

Derya Kılıç
Diler Aslan
Duygu Murat Öztürk
Ebru Arık Yılmaz
Eda Köksal
Emine Şeker Ün
Emrah Egemen
Emre Başer
Emre Karslı
Enver Arpacı
Erdal Balcan
Erdal Coşkun
Erdal Karagülle
Erdoğan Kavlak
Ergin Sağtaş
Ergun Mete
Ergün Erdem
Erkan Alataş
Esin Ergönül
Esin Oktay
Eylem Değirmenci
Fatih Temoçin
Fatma Beyazıt
Figen Narin
Figen Türk
Funda Üstün
Gamze Sinem Çağlar
Gökay Nar
Gökhan Önem
Göknur Yorulmaz
Gülay Güngör
Gülin Fındıkoğlu
Gülten Erken
Güngör Kanbak
Gürbüz Akçay
Güzin Fidan Yaylalı
Habip Bilen
Hacer Ergin
Hakan Alkan
Hakan Keskin
Halil Kocamaz
Hasan Kandemir

Hasan Yüksel
Hatice Köse
Hayriye Çakır Atabek
Hikmet Hassa
Hüseyin Görkemli
İbrahim Gökşin
İlker Kiraz
İlknur Girişgen
İlknur Hatice Akbudak
İnci Gökalan Kara
İpek Büber
İrfan Coşkun
İrfan Kutlar
Kamil Gülpınar
Kevser Özdemir
Kıvanç Karaman
M. Ali Kanık
Mahmut Yüksel
Mecnun Çetin
Mehmet Çetinkaya
Mehmet Hilmi Doğu
Mehmet İlker Turan
Mehmet Koray Adalı
Mehmet Melikoğlu
Mehmet Yılmaz
Merih Özgen
Muaz Belviranlı
Muhammed Raşid Aykota
Murat Özban
Murat Seyit
Mustafa Çağdaş Çayır
Mutlu Çobanoğlu
Muzaffer Polat
Müjgan Ercan
Münevver Türkmenoğlu
Münevver Yılmaz
Narin Derin
Nedim Ongun
Neslihan Yılmaz
Neşe Dursunoğlu
Nevin İnce
Nilüfer Emre

Nural Cevahir
Nuray Akkaya
Nurhan Meydan Acımış
Nusret Ök
Okan Alkış
Olçay Güngör
Olçay Güngör
Onur Armağın
Onur Birsen
Ömer Başay
Ömer Çanacık
Ömer Gürpınar
Ömer Tolga Güler
Özge Keskin Durdu
Özgür Çoğulu
Özgür Demir
Özgür Sevinç
Özgür Ünal
Özlem Bağ
Özlem Görür
Özlem Korkmaz
Özlem Tök
Özlem Yalçın
Pelin Kosger
Pınar Çakmak
Ramazan Sabırlı
Recep Tekin
Remziye Deveci
Rıza Hakan Erbay
Rukiye Nar
Salman Hakkı Altuntaş
Samet Yılmaz
Sebahat Çam
Sefa Alperen Öztürk
Selda Ayça Altıncık
Selda Sayın Kutlu
Selim Tümkiye
Selin Güler
Selma Bilgin Tekin
Semih Mirapoğlu
Semiha Bahçeci
Serhat Güler
Serhat Korkmaz
Serhat Özçelik
Serkan Değirmencioğlu
Sevcan Karakoç Demirkaya
Sevda Yılmaz
Sevgi Özkan
Sevim Ünal
Seyit Aydoğmuř
Sezgi Sarıkaya Solak
Sibel Şeker
Sinan Çelen

Suna Seçil Öztürk Deniz
Süheyla Görar
Őenay Topsakal
Őerife Altun Demircan
Tevfik Çermik
Tuba DAL
Tuba Hilkey Karapınar
Tuğba Sarı
Tülay Becerir
Uğur Karasu
Uğur Yılmaz
Ulař Sözener
Ulař Yiř
Utku Cenilki
Ümit Akın Dere
Vildan Caner
Volkan Zeybek
Yeliz Arman Karakaya
Yeřim Oymak
Yılmaz Ay
Yunus Bulğuy
Zafer Aybek
Zümrüt Őahbudakbal