

Journal of Human Rhythm
2020;6(2)



**Journal of
Human Rhythm**

e-ISSN: 2149-455X

Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 6

Sayı / Issue: 2

Haziran / June: 2020

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study

Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda nöromusküler blokaj derinliği, artık CO2 miktarı ve uzamış asiste ventilasyonun postoperatif ağrıya etkisi; prospektif, randomize, kontrollü çift kör klinik araştırma

***Yeliz Şahiner¹**

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Hitit University School of Medicine, Çorum, Turkey

ORCID

Yeliz Şahiner: <https://orcid.org/0000-0002-5377-3870>

Geliş Tarihi / Received: 26.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 24.06.2020

*Corresponding Author

Yeliz Şahiner, MD., Assistant Professor of Anesthesiology and Reanimation,

Department of Anesthesiology and Reanimation,

Hitit University School of Medicine, Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum, Turkey

Zip Code: 19040

Telephone: +90364 2221100

Mobile Phone: +905052835544

Email: yelizsahiner@gmail.com_

ABSTRACT

Aim: Laparoscopic cholecystectomy (LC) is a frequently applied in current practice. Pain management after LC is of great importance. In this study, the effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO₂ excretion and prolonged assisted

ventilation on postoperative pain in patients undergoing LC were evaluated.

Methods and Results: A total of 80 patients were taken to the study and divided into 4 groups. Group1: Control with standard LC, Group2: Receiving assisted ventilation in the Trendelenburg position for five minutes at the end of LC, Group3: Receiving

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



deep muscle relaxation during the LC, Group4: Receiving deep muscle relaxation during the LC and taking assisted ventilation for five minutes at the end of LC. Postoperative period of 24 hours, the evaluation of pain was done with visual analogue scale (VAS). In addition, nausea, vomiting, shoulder pain and surgical satisfaction were assessed.

As a result, 77.5% of the patients were female, the mean age was 51.9 ±12.5 (25-86) years. There was no statistically significant difference between the groups in terms of demographic data, nausea, and vomiting. The surgical duration (41.3±11.3 and 40.6±18.5min) and shoulder pain (75% and 80%)

was found statistically significantly lower in Group 3 and 4 (P=0.035, P=0.002 respectively). In terms of comparing surgical satisfaction, it was found very high in Group 3 and 4 (P=0.001)

Conclusions: Deep muscle relaxation decreased postoperative shoulder pain, and it was found that assisted ventilation made for five minutes in the Trendelenburg position at the end of the LC reduced postoperative pain.

Key words: Pain, Postoperative, Laparoscopy, Cholecystectomy, Pain Management, Neuromuscular Blockade

ÖZET

Amaç: Laparoskopik cerrahi güncel pratikte sıkça uygulanan bir yöntemdir. Laparoskopik cerrahi sonrası ağrı yönetimi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada nöromüsküler blokaj derinliğinin, remnant karbondioksit gazı atılımı ve uzamış asiste ventilasyonun, laparoskopik kolesistektomi geçiren hastalarda postoperatif ağrıya olan etkisi değerlendirildi.

Metot ve Bulgular: Laparoskopik kolesistektomi ameliyatı olacak toplam 80 hasta alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1: Standart laparoskopik kolesistektomi yapılan Kontrol grubu, Grup 2: Cerrahi bitiminde ek olarak trendelenburg pozisyonunda beş dakika asiste ventilasyon yapılan grup, Grup 3: Cerrahi süre boyunca derin kas gevşemesi yapılan grup, Grup 4: Cerrahi süre boyunca derin kas gevşemesi yapılan ve cerrahi bitiminde beş dakika boyunca asiste ventilasyon yapılan grup olarak belirlendi. Postoperatif 24 saat süre boyunca ağrı değerlendirilmesi visual analog scale (VAS) ile yapıldı. Buna ilaveten postoperatif bulantı kusma, omuz ağrısı varlığı ve cerrahi memnuniyet değerlendirildi. Hastaların %77.5 si kadın (n:62) cinsiyet, ortalama yaş 51.9±12.5 yıl (25-86) olarak bulundu. Vücut kitle indexi, anestezi risk skalası, bulantı kusma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Cerrahi süresi ve ameliyat sonrası omuz ağrısı açısından yapılan karşılaştırmalarda, Grup 3 ve Grup 4'te ameliyat süresinin anlamlı derecede düşük olduğu (41.3±11.3 and 40.6±18.5 dakika) ayrıca omuz ağrısının (%75 ve %80) anlamlı derecede düşük olduğu görüldü sırasıyla P=0.035, P=0.002). Cerrahi memnuniyet grup 3ve 4'te anlamlı derecede yüksek bulundu (P=0.001).

Sonuç: Cerrahi koşulları iyileştirmek için derin kas gevşemesi yapmak postoperatif omuz ağrısını azaltmıştır ve cerrahi süre bitiminde Trendelenburg pozisyonunda yapılan beş dakika süre boyunca asiste ventilasyonun postoperatif ağrıyı azalttığı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Ağrı, Postoperatif, Laparoskopisi, Kolesistektomi, Ağrı tedavisi, Noromüsküler blokaj

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO₂ excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



INTRODUCTION

Compared to the traditional laparotomy, laparoscopic interventions reduce surgical trauma, speeding up postoperative healing and shortening the duration of hospital stay (1). Therefore, the use of laparoscopic interventions for many surgical procedures is becoming increasingly widespread. Nowadays, the laparoscopic approach to cholecystectomy has been a gold standard method (1). Although laparoscopic cholecystectomy is a minimally invasive intervention, patients often complain that postoperative pain is very severe (2, 3). This pain is usually reflected on the back and shoulders of the patient (4). During the pneumoperitoneum to ensure adequate visibility in laparoscopic operations, both the irritation of the used carbon dioxide gas to the intraabdominal structures and the pressure cause the pain. Studies indicated that as a result of the pneumoperitoneum pressure increased to 12-15 mm Hg, postoperative pain was more serious, and at low pressures, the pain was decreased significantly (4-6). On the other hand, in the surgical procedures performed at lower pressures to reduce pain, because adequate surgical field is often not provided, it is known to cause prolongation of the operation time and difficulty of the surgeon during the procedure (7).

Neuromuscular blockade is carried out to improve surgical conditions in all interventions to be performed with general Anesthesia. Proper muscle relaxation is provided in accordance with the property of the surgery and, if necessary, with the surgeon's demand. In the current Anesthesia practice, the depth of the muscle relaxant applied to the patient can be measured by various methods (8). One of them is carried out with devices that are placed in the peripheral muscle in the body and provide information through a monitor by working with the principles of accelomyography (8). In these devices, the degree of neuromuscular blockade is measured with the help of the abductor pollicis muscle. In the Train of Four (TOF) stimulation, the muscle relaxant effect may be decreased in the abdominal muscles and diaphragm even if there is no response in the muscles (9). For this reason, to ensure the depth, while continuous neuromuscular monitorization shows TOF 0, it can be determined that all muscles are paralytic in the range of 1-4 with the help of post tetanic count (PTC) (10).

The postoperative pain of patients having low laparoscopic inflation pressures with deep neuromuscular blockade has been investigated in studies so far (11). In this study, using low inflation pressure in laparoscopy due to deep neuromuscular blockade, the effect of it on postoperative pain of the patient was investigated, and at the end of the surgical period, the effect of residual carbon dioxide excretion on postoperative pain was investigated at the same time by facilitating the excretion of carbon dioxide by prolonged assisted ventilation for five minutes.

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



METHODS

Study Type

This is a prospective, randomized, double-blind, clinical study.

Subject Characteristics

This study is performed on patients who underwent elective laparoscopic cholecystectomy aged over 18 years old.

Ethics statement

The present study protocol was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Hitit University School of Medicine (March, 16, 2016, approve no: /2016-0001). Informed consent was submitted by all subjects when they were enrolled.

Inclusion and exclusion criteria

A total of 80 patients who were scheduled for elective laparoscopic cholecystectomy, over 18 years of age, and whose Anesthesia risk score (ASA) was between 1-3 were included in the study. Patients with known neuromuscular disease, impaired liver or kidney function tests, allergies to any of the drugs used in the study, and patients who were undergone laparoscopic intervention then switched to open cholecystectomy, and patients who did not accept to participate were excluded from the study.

Study Design and Grouping Definitions

For the study design, the patients were divided into 4 groups. Group 1: Control group with standard laparoscopic cholecystectomy, Group 2: The group receiving assisted ventilation in the Trendelenburg position for five minutes at the end of the surgery, Group 3: The group receiving deep muscle relaxation during the surgical period, Group 4: The group receiving deep muscle relaxation during the surgical period and taking assisted ventilation for five minutes at the end of the surgery. The patients were assigned to the groups by computer randomization during the application. The contents of the groups were kept confidential from the surgeon performing the surgery and from the assistant performing the postoperative pain assessment. The minimum number of patients was calculated to be 20 in each group and 80 in total to obtain statistically comparable results.

Study measurements

During the interventions in all groups, a surgeon satisfaction questionnaire on the subject of the surgical field was employed. The questionnaire tried to determine whether optimal conditions were provided for surgery (very good, good, acceptable, and not suitable to work in these conditions). In all patients, 100 mg/2 ml intravenous Tramadol was performed as standard during waking. After extubation, the patients were transferred to the service after normal follow-up values in the wake-up

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO₂ excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



unit. Diclofenac Sodium two times/per day intramuscular was performed routinely for all patients who were taken to the service for postoperative analgesia needs. Pain monitoring of patients was made by the surgical assistant who did not know the groups at 1, 6, 12, 18, 24th hours after surgery. Visual Analogue Scale (VAS) was used in the evaluation of pain. Patients with analgesia requirements other than standard analgesia were noted. All patients were questioned for postoperative nausea, vomiting and shoulder pain.

Anesthesia and Surgical Procedures

After standard preoperative monitorization (electrocardiogram, blood pressure, pulse-oximetry, temperature), Anesthesia induction was started with 2.5 mg/kg Propofol and 1mcg/kg fentanyl. Neuromuscular monitorization was performed by calibrating through accelomyography before giving the muscle relaxant (TOF-Watch SX, version 2.5 INT 2007 Organon Ltd., Ireland). The arm to be used in the study was immobilized, the finger was connected to the accelomyography and the other arm was used during the operation. For facilitating intubation, 0.6 mg/kg Rocuronium was administered to all groups. Following the neuromuscular block, the patients were intubated with an endotracheal tube. Anesthesia was maintained with sevoflurane 2 minimum alveolar concentration (MAC) and 60% nitrogen (N₂O) and 40% oxygen (O₂) in a total of 2 liters of the gas mixture. In patients of Group 3 and 4 when TOF was 0, post tetanic count (PTC) was monitored. If the PTC was not in range 1-4, an additional dose of 0.3 mg/kg was given for the duration of the case. In Group 1 and 2, intubation started when TOF was 0, and the need for additional doses was determined according to the values of the TOF. For antibiotic prophylaxis, all patients were given 1 g of Cefazolin Na. Patients were operated after intubation.

In all patients, carbon dioxide (CO₂) insufflation was performed at 12 mmHg with veress needle as standard. Laparoscopic cholecystectomy was performed by the same senior surgeon with the standard 4 trocars. Patients in group 2 and group 4 were taken to the Trendelenburg position to make the assisted ventilation at the end of the surgical procedure, the 12 mm trocar in the umbilicus was left open to allow gas output, and assisted ventilation was continued for five minutes. After the procedure, the trocar was pulled out, and the fascia and skin were sutured. Patients were extubated when TOF was 90 and above, and in Groups 3 and 4, Sugammadex was administered in a dose of 2-8 mg/kg to the patients who could not remove the muscle relaxant.

Statistical analysis

The number of samples for the groups was calculated with power analysis (Power = 0.80) before starting the study. The PASS (Power Analysis and Sample Size Software, NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA) package software was used for power analysis (version 11-trial). To calculate the estimated

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO₂ excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



number of samples to be used in the study, the hypothesis means were determined as 6, 5.5, 5 and 4, respectively, and the standard deviation was 1.5 for four groups with an equal number of subjects in each group similar to the studies in the literature. Alpha (α) was accepted as 0.05 (95% significance level). As a result of power analysis result, the sample number was determined as 20 for each group, as a total of 80, with the impact size of 0.373% and power of 81% (0.81).

In this study, statistical analyses were made using SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA Hitit University licensed) package software. Descriptive statistics were presented as an average \pm standard deviation for normal distributed continuous data, median (Min-max) for variables without normal distributed continuous data and with sequential (ordinal) data, and number and percentage (%) for variables with categorical data. The Normality distribution was examined by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. The homogeneity of the variances was examined by Levene's test. For continuous variables, in the comparisons of two independent variables averages, independent sample T-test was used for data showing normal distribution, and the Mann-Whitney U test was used for data not showing normal distribution. Chi-Square test was used for nominal variables. More than two group comparisons were made by using variance analysis (ANOVA). Ordinal data (pain score) was assessed by the Kruskal-Wallis test. To determine which group the difference is sourced from, the binary comparisons were made with the Mann Whitney U test (post-hoc tests) following the Kruskal Wallis tests, taking into consideration the Bonferroni correction. The statistical significance level was accepted as $P < 0.05$.

RESULTS

After the approve of ethical consent, a total of 80 patients who admitted to the general Surgery Clinic between 01 May 2016 and 01 December 2016 and accepted to participate in the study were assigned to the groups by table randomization method. Twenty patients were involved in each group. All patients were undergone laparoscopic cholecystectomy with standard equipment by the same senior surgeon. There was no conversion to open surgery and any bile duct injury in all groups.

All patients were successfully awaked by extubation and transferred to the service. No perioperative complications were developed.

According to the demographic characteristics of the patients participating in the study, the distribution of the patients to the groups was seen to be homogeneous in terms of age, gender, and body mass index (BMI). Also, 77.5% of the patients were female (n: 62), 22.5% male, and the mean age was 51.9 ± 12.5 years (25-86) (Table 1).

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



The average operation time in the study was 45 minutes (min: 15, max: 95). The surgical duration (41.3±11.3 and 40.6±18.5min) was found statistically significantly lower in Group 3 and 4 ($P=0.035$). No statistically significant difference was found between the groups in terms of nausea and vomiting. However, clinically significant nausea and vomiting were lower in Group 3 and 4 ($P= 0.213$) (Table 2). When the groups were evaluated in terms of postoperative shoulder pain, the pain was found to be significantly lower in Group 3 and 4 ($P= 0.002$) (Table 2).

All groups were postoperatively evaluated at 0, 3, 6, 12th hours after surgery with VAS score in terms of general pain. Postoperative 3rd and 6th hour values of VAS scores were significantly lower in Group 2 and 4 ($P= 0.016$, $P=0.03$, respectively) (Table 3). No statistically significant difference was found in the measurements performed at other times ($P=0.076$, $P=0.185$, $P=0.207$ respectively) (Figure1).

When the surgeon satisfaction was questioned during surgery, the surgeries of patients in Group 3 and 4 were found to be significantly more comfortable between all groups ($P=0.001$) (Table 4).

DISCUSSION

In laparoscopic surgical procedures, high pressures are generally preferred because carbon dioxide gas and abdominal inflation pressures provide better vision of the surgical area (6). High inflation pressures are known to improve surgical conditions, reduce lung capacity with increased intraabdominal pressure, and increase postoperative pain and anaesthesia complications (11). For this reason, increasing the depth of muscle relaxation can be an option to optimize the surgical conditions of operation using low inflation pressures. Therefore, the postoperative pain of patients may be thought to be reduced. Previously, Julia C. Radosa et al. showed that five-minute assisted ventilation reduced postoperative pain in the Trendelenburg position at the end of the surgical period (12). Similarly, in this study, the patient was taken to the Trendelenburg position at the end of the surgery, and the assisted ventilation prevented the inner residual gas. Although there was no statistically significant difference, postoperative VAS scores were found to be lower in groups 2 and 4, which may be clinically significant. Failure to statistically significant results can be explained by the limited sample size. There are studies indicating that the Trendelenburg position alone is adequate to facilitate the remnant gas excretion and that the postoperative pain can just be reduced by this simple maneuver (13-15).

In addition to high inflation pressures, carbon dioxide gas is also known to cause postoperative pain, but carbon dioxide gas has not been fully clarified by which mechanism it causes postoperative pain.

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO₂ excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



As is known, carbon dioxide gas is a peritoneal irritant, it is thought to cause pain with morphological and biochemical changes in the mesothelium. It is also known that carbon dioxide gas causes shoulder pain through C4 as a result of direct pressure effect to the phrenic nerve (16). Because of this theory, Sanhu et al. did not find a significant difference in postoperative shoulder pain in patients with low laparoscopic inflation pressures (17). Another study by Bogani et al. found that the incidence of shoulder pain was low in the group with low pressure (18). However, the incidence of postoperative pain was seen to be similar between the two groups. There was no significant difference between the groups in terms of postoperative analgesic requirements, which was reported by Bogani et al. and Sarli et al (18, 19). The authors indicated that working with low pressure reduced the surgical field and vision. They also suggested that these factors could cause organ injury and an increase in working time. At the end of the surgery, the pain of the patients with Trendelenburg was similar to the pain scale of the groups in which deep muscle relaxation was performed. In groups with deep muscle relaxation, shoulder pain, nausea, and vomiting were found to be lower. In connection with the subject, in this study, the incidence of shoulder pain, nausea, and vomiting in Group 3 and 4 with deep muscle relaxation is very low.

Jackson et al. proved that there was a direct relationship between pain severity and residual carbon dioxide after laparoscopy (20). In our study, postoperative pain severity decreased significantly in both groups (Group 2 and Group 4) where prolonged assisted ventilation was performed, and this shows the effect of assisted ventilation on residual carbon dioxide excretions.

In groups with deep muscle relaxation (Group 3 and Group 4), surgical satisfaction is more, which is also reflected in the intervention durations.

Previous neuromuscular monitorization studies examined the TOF values and indicated that adductor pollicis muscle relaxation did not fully reflect the abdominal muscles relaxation (21). For this reason, deep muscle relaxation was performed in patients of Group 3 and 4. In cases where the surgical time was short and the patient did not break down the muscle relaxant, *Sugammadex* was applied before the patient woke up. In laparoscopic surgery, deep muscle relaxation until pneumoperitoneum is terminated will make it difficult for the patient to wake up if it is considered that the reverse of neuromuscular block by acetylcholine esterase inhibitors at the end of the operation is weak and inadequate. The duration of the patients to break down the muscle relaxant may be variable, as well as, be in connection with the surgical period. The reversing of *Rocuronium* block in the presence of PTC 1-2 by using 0.07 mg/kg neostigmine requires approximately 41 minutes while TOF is 80% (26-56 minutes). After the pneumoperitoneum is terminated, the average time to close the skin is about 15 minutes and rarely is prolonged, and patients wake up because to be not able to break down the muscle

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO₂ excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



relaxant completely. For this reason, continuous maintenance of the deep block during laparoscopic surgery should be considered by only the clinicians with access to the *Sugammadex*.

Deep muscle relaxation resulted in shortened surgical period and increased surgical satisfaction. When comparing the groups 1-2 to the groups 3-4, the acceptable conditions for the surgeon were seen as superior. In studies with low laparoscopic inflation pressures, surgical conditions could not be optimised. In this study, our aim in ensuring deep muscle relaxation was to reduce the risk of surgical complications and increase patient comfort by reducing the patient's postoperative pain. However, the shortening of the anaesthesia period as a result of the shortening of the surgical period provides extra advantage for the method.

Study limitations

There some limitations for this study. However in all patients, carbon dioxide (CO₂) insufflation was performed at 12 mmHg with veress needle as standard, but the volume of abdominal cavity of the each patients differs. So all patients did not receive equal CO₂ gas volume. This situation may effect postoperative pain. In the other hand, patients' postoperative pain score was measured with visual analogue score. VAS score is not an objectively measurable score. Each person's pain threshold may be different. So this parameters may effect postoperative pain score.

CONCLUSION

As a result, this study showed that deep muscle relaxation to improve surgical conditions decreased postoperative shoulder pain and nausea-vomiting. In addition, during the five minutes at the end of the surgical period, the assisted ventilation was found to reduce postoperative pain even in the group without deep muscle relaxation. According to these results, in patients undergoing laparoscopic intervention, prolonged ventilation process would be beneficial as a routine procedure in patient groups that are thought to not show complications in the mentioned position.

ACKNOWLEDGEMENTS

Study design: YŞ, data collection: YŞ, analysis: YŞ, and manuscript preparation: YŞ.

Author thanks to Dr. Emre Demir for his help about statistical analysis and Associate Prof. of Surgery, Dr. İbrahim Tayfun Şahiner for his valuable efforts performing laparoscopic cholecystectomies and postoperative follow-up. This study is particularly presented as oral presentation at Balkan States Anaesthesia Days IV, 17-20 May 2017, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.



CONFLICT OF ONTEREST

The author declared she do not have anything to disclose regarding conflict of interest with respect to this manuscript. None declared.

REFERENCES

1. Sanford DE. An Update on Technical Aspects of Cholecystectomy. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 245-258.
2. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9147.
3. Choi GJ, Kang H, Baek CW, Jung YH, Kim DR. Effect of intraperitoneal local anesthetic on pain characteristics after laparoscopic cholecystectomy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13386-95.
4. Madsen MV, Istre O, Staehr-Rye AK, et al. Postoperative shoulder pain after laparoscopic hysterectomy with deep neuromuscular blockade and low-pressure pneumoperitoneum: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 341-347.
5. de'Angelis N, Petrucciani N, Giannandrea G, Brunetti F. The protocol of low-impact laparoscopic cholecystectomy: the combination of mini-laparoscopy and low-pressure pneumoperitoneum. *Updates Surg* 2018; 70: 553-556.
6. Bhattacharjee HK, Jalaludeen A, Bansal V, et al. Impact of standard-pressure and low-pressure pneumoperitoneum on shoulder pain following laparoscopic cholecystectomy: a randomised controlled trial. *Surg Endosc* 2017; 31: 1287-1295.
7. Nasajiyani N, Javaherfourosh F, Ghomeishi A, Akhondzadeh R, Pazyar F, Hamoonpou N. Comparison of low and standard pressure gas injection at abdominal cavity on postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 1083-1087.
8. Kopman AF, Naguib M. Laparoscopic surgery and muscle relaxants: is deep block helpful? *Anesth Analg* 2015; 120: 51-58.
9. Feltracco P, Tonetti T, Barbieri S, Frigo AC, Ori C. Cisatracurium- and rocuronium-associated residual neuromuscular dysfunction under intraoperative neuromuscular monitoring and postoperative neostigmine reversal: a single-blind randomized trial. *J Clin Anesth* 2016; 35: 198-204.
10. Naguib M, Brull SJ, Johnson KB. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. *Anaesthesia* 2017; 72 Suppl 1: 16-37.
11. Baete S, Vercruyssen G, Vander Laenen M, et al. The Effect of Deep Versus Moderate Neuromuscular Block on Surgical Conditions and Postoperative Respiratory Function in Bariatric Laparoscopic Surgery: A Randomized, Double Blind Clinical Trial. *Anesth Analg* 2017; 124: 1469-1475.

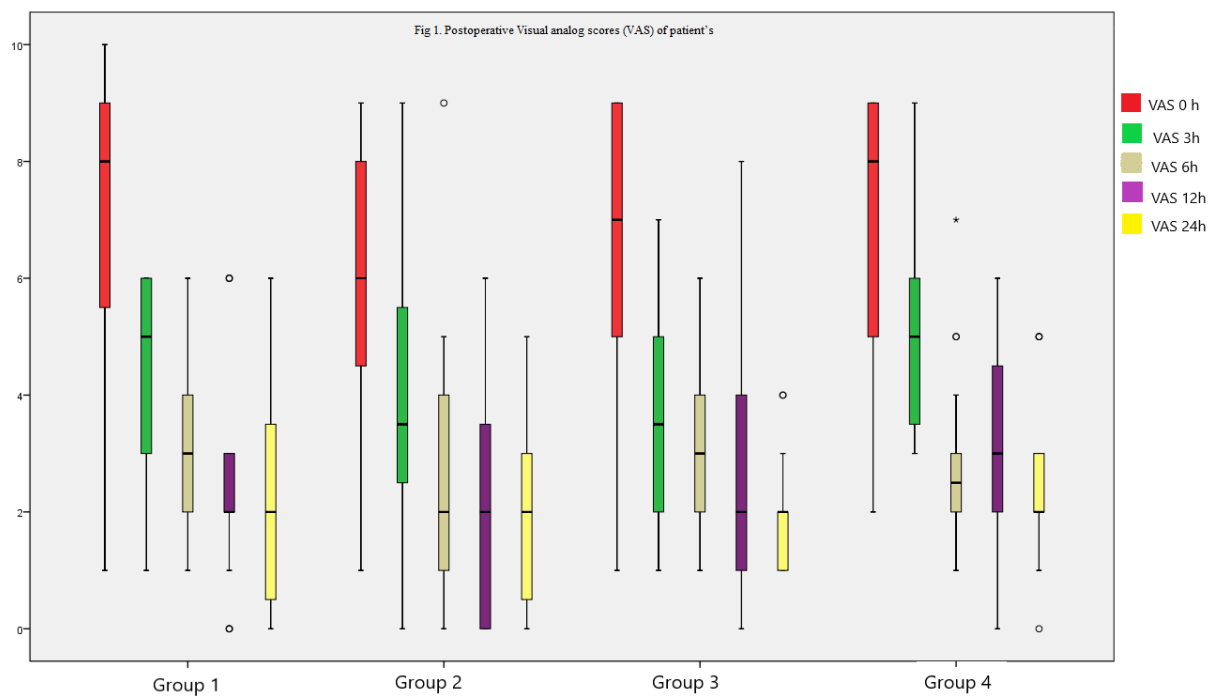
Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



12. Radosa JC, Radosa MP, Mavrova R, et al. Five minutes of extended assisted ventilation with an open umbilical trocar valve significantly reduces postoperative abdominal and shoulder pain in patients undergoing laparoscopic hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171: 122-127.
13. Ryu K, Choi W, Shim J, Song T. The impact of a pulmonary recruitment maneuver to reduce post-laparoscopic shoulder pain: A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 208: 55-60.
14. Tsai HW, Chen YJ, Ho CM, et al. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled study. *Arch Surg* 2011; 146: 1360-1366.
15. Pergialiotis V, Vlachos DE, Kontzoglou K, Perrea D, Vlachos GD. Pulmonary recruitment maneuver to reduce pain after laparoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc* 2015; 29: 2101-2108.
16. Sharami SH, Sharami MB, Abdollahzadeh M, Keyvan A. Randomised clinical trial of the influence of pulmonary recruitment manoeuvre on reducing shoulder pain after laparoscopy. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30: 505-510.
17. Sandhu T, Yamada S, Ariyakachon V, Chakrabandhu T, Chongruksut W, Ko-iam W. Low-pressure pneumoperitoneum versus standard pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy, a prospective randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2009; 23: 1044-1047.
18. Bogani G, Uccella S, Cromi A, et al. Low vs standard pneumoperitoneum pressure during laparoscopic hysterectomy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21: 466-471.
19. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G, Trivelli M, Roncoroni L. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *Br J Surg* 2000; 87: 1161-1165.
20. Jackson SA, Laurence AS, Hill JC. Does post-laparoscopy pain relate to residual carbon dioxide? *Anaesthesia* 1996; 51: 485-487.
21. Staehr-Rye AK, Rasmussen LS, Rosenberg J, et al. Surgical space conditions during low-pressure laparoscopic cholecystectomy with deep versus moderate neuromuscular blockade: a randomized clinical study. *Anesth Analg* 2014; 119: 1084-1092.

Figure 1.

Postoperative Visual analog scores (VAS) of patient's



Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



Table 1. Patients' characteristics

Age (mean ± ^aSD)	51.9±12.5 (min:25-max:86)
BMI (mean ± SD)	30.3±5.4 (19.7-47.6)
	n (%)
Gender	
Male	18 (22,5)
Female	62 (77.5)
Sugammadex to awaken	
Made	19 (23.8)
Not made	61 (76.3)
Previous surgeries	
No surgery at all	49 (61.3)
Surgery on the upper abdomen	10 (12.5)
Surgery in the lower abdomen	21 (26.3)
Diagnosis of Surgery	
Cholecystitis with acute stones	10 (12.5)
Cholecystitis with chronic stones	54 (67.5)
Hydropic Swell	7 (8.8)
Chronic Cholecystitis	9 (11.3)
Nausea, vomiting	
Exist	51 (63.7)
Not exist	29 (36.3)
Shoulder pain	
Exist	56 (70)
Not exist	24 (30)
Total	80 (100)

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



^aSD: Standard deviation

Table 2. Comparison of groups in terms of nausea, vomiting and shoulder pain

	Nausea Vomiting				P	Shoulder pain			P
		Not exist	Exist	Total		Not exist	Exist	Total	
Control	n	15	5	20	0.213^a	13	7	20	0.002^a
	%	75.0%	25.0%	100.0%		65.0%	35.0%	100.0%	
Trendelenburg	n	14	6	20		14	6	20	
	%	70.0%	30.0%	100.0%		70.0%	30.0%	100.0%	
Deep muscle relaxation	n	15	5	20		15	5	20	
	%	75.0%	25.0%	100.0%		75.0%	25.0%	100.0%	
Deep Muscle Relaxation and Trendelenburg Position	n	16	4	20		16	4	20	
	%	80.0%	20.0%	100.0%		80.0%	20.0%	100.0%	
Total	n	60	20	80		58	22	80	
	%	75.0%	25.0%	100.0%		72.5%	27.5%	100.0%	

^a Chi-square test

Sahiner ve ark. *The effect of neuromuscular blockade depth, remnant CO2 excretion and prolonged assisted ventilation on postoperative pain in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy; a prospective randomized, double-blind, clinical study. Journal of Human Rhythm 2020;6(2):25-38.*



Table 3. Comparison of groups in terms of VAS (Visual Analog Scale) score

Time interval (hour)	Median (min-max)				^a P value
	Control	Trendelenburg	Deep muscle relaxation	Deep Muscle Relaxation and Trendelenburg Position	
0	8 (1-10)	6 (1-8)	7 (1-9)	8 (2-9)	0.076
3	5 (1-7)	3.5 (0-9)	3.5 (1-7)	5 (3-9)	0.016
6	3 (1-6)	2 (0-9)	3 (1-6)	2.5 (1-7)	0.003
12	2 (0-6)	2 (0-6)	2 (0-8)	3 (0-6)	0.185
24	2 (0-6)	2 (0-5)	2 (1-4)	2 (0-5)	0.207

^aKruskal-Wallis test



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

Use of Complementary and Alternative Medicine with Osteoarthritis Patients

Osteoartritli Hastaların Tanımlayıcı Alternatif Tedavi Yöntemleri Kullanım Durumları

¹Şefika Dilek GÜVEN, ²Ayla ÜNSAL

¹Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Semra ve Vefa Küçük Health Science, Nursing Department,
Nevşehir-TURKEY

²Ahi Evran University, Faculty of Health Science, Nursing Department, Kırşehir-TÜRKİYE

ORCID

Şefika Dilek GÜVEN: 0000-0002-2761-4665

Ayla ÜNSAL: 0000-0003-3319-1600

Geliş Tarihi / Received: 07.04.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 24.06.2020

Address for correspondence and reprint: Şefika Dilek GÜVEN, Assistant Professor,
Nevşehir Hacı Bektaş Veli University, Faculty of Semra ve Vefa Küçük Health Science, Nursing Department 2000
Evler Mah. Damat İbrahim Paşa Yerleşkesi
Nevşehir-TURKEY
Tel (Office): 903842152380/23004
Fax (Office): 903842152300
e-mail: sdguven@nevsehir.edu.tr

ABSTRACT

Purpose: This descriptive study was carried out to explore the use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in patients with Osteoarthritis (OA).

Methods: The study was carried out with a sample of 77 patients who presented to physical therapy polyclinics at Nevşehir State Hospital between 01 November 2015 and 01 April 2016 and who were

diagnosed with OA . In accumulating the data questionnaire form has been used. The data were analyzed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 package program employing numbers and percentages and the chi-square test.

Results: In our study it has been found out that 23.4% of OA patients used CAM. In applying CAM methods it has been determined that 66.6% used



massage, 38.8% used diet and 33% used music. 83.3% of patients using CAM with the notice of a doctor whereas 16.7% without it. Marital status, birth place and income conditions in relation with the use of CAM have been statistically significant ($p<0.05$), gender, age, educational status and occupation in relation with the usage of CAM have been statistically insignificant ($p<0.05$).

Conclusions: At physical therapy polyclinics working nurses when receiving in service training

ÖZET

Amaç: Tanımlayıcı tipte olan bu araştırma Osteoartrit (OA)'li hastaların Tamamlayıcı Alternatif Tedavi (TAT) kullanma durumlarının belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Araştırma, 01 Kasım 2015 ve 01 Nisan 2016 tarihleri arasında Nevşehir Devlet Hastanesi'nde fizik tedavi polikliniğine başvuran ve OA tanısı alan 77 hasta ile gerçekleştirildi. Veri toplamada anket formu kullanılmıştır. Veriler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0 paket programı ile sayı-yüzde ve ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda OA'li hastaların %23.4 TAT kullandıkları bulunmuştur. Kullanılan TAT yöntemlerinin %66.6'sının masaj, %38.8'inin diyet, %33.0'ının müzik olduğu belirlenmiştir. TAT

CAM methods should be added to make them well equipped. It is also suggested that the staff working in health departments should follow researches based on facts including CAM methods and its effects.

Keywords: Complementary and alternative medicine, osteoarthritis.

kullanıcıların %83.3'ü bu durumu doktor bilgisi dahilinde yaparken %16.7'si doktorundan habersiz yapmaktadır. Medeni durum, doğum yeri ve gelir durumu ile TAT kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), cinsiyet, yaş, eğitim durumu ve meslek ile TAT kullanımı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bulunmuştur.

Sonuç: Fizik tedavi servislerinde çalışan hemşirelerin hizmet içi eğitimde TAT yöntemleri eklenerek donanımlı olmaları, sağlık personelinin TAT yöntemleri ve etkileri konusunu kapsayan kanıta dayalı araştırmaları literatürden takip etmesi önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Tamamlayıcı Ve Alternatif Tedavi, Osteoartrit.

Introduction

Osteoarthritis (OA) is a joint disease which is seen part of the rising age in people, which results in aching and disability and that's why it has got a negative effect on the quality of life (1). With the rising number of the elder people in the population (society) OA has become a significant health problem. In the United States of America (USA) OA has been seen 3% among people aged 30 and over (2), people aged 45 and over have been seen between 19.2%-27.8% (3). In a study made in Turkey OA prevalence has been reported to be 14.8% (4).



The treatment of OA includes pharmacologic and non-pharmacologic methods. In getting no response to traditional medical treatment it causes the use of effective and confident treatment of OA and as a result patients tend to use Complementary and Alternative Medicine (CAM). In USA, among the patients who complain about arthritis rank the sixth place. It is estimated that among those patients having OA the percentage is quite high (5).

As a result of rising concern of CAM among individuals the need of CAM has been tried to be fulfilled by people apart from health staff (6). The resulting of this condition, nurses whose aims are to supply the health needs of human beings the role of CAM has become compulsory. In this direction the usage of CAM's in nursing intervention development, effective strategy determination and guidance of individuals concerning the usage of CAM effectively and correctly are expected (7).

Material and Methods

This is descriptive study on patients admitted to the physical therapy polyclinics of the Nevşehir İ. Şevki Atasagun State Hospital, Nevşehir, Turkey 01 November 2015 and 01 April 2016.

The subjects of this study were 77 patients with OA admitted to the physical therapy polyclinics. Each participating patient was administered a survey questionnaire, filled out through a face-to-face interview in the physical therapy polyclinics. Before performing this study approval was obtained by the Directory of Health Services of the Province of Nevşehir and by the patients. The pilot test involved the researcher distributing the questionnaire to ten people with OA at state hospital.

The patients were administered in clinical wards a survey questionnaire consisting of 23 questions; 7 of which were on demographics, 9 on the OA records, and the remaining 7 on whether, how and why they have used CAM. The questionnaire was filled in by face to face interview by the researcher.

A chi-square test was used to chart comparisons between demographic groups. All variables are included as categorical in this analysis. Univariate and multivariate logistic regression analysis was applied to determine which factors are determinants of CAM use. The variables statistical significant in the chi-square test (gender, age, marital status, educational



status, birthplace, income and occupation) was applied. The data were recorded and analyzed by using computer.

Before starting the research, the patients were informed about the purpose of the research and the data collection tools to be used and their approvals were obtained. Permission was obtained from the Provincial Directorate of Health in the province where the State Hospital was located and the individuals participating in the research to conduct the research.

Results

We included 77 patients, of whom 79.2% were women, 51.9 % over the age of 60, 53.2 % married, 48.1% retired, 32.5% high school graduates, 51.9% living in the city and 61.0 % had a middle income in the age group (Table 1).

It has been designated that 23.4% of OA patients have been using CAM. 66.6% of CAM users have been using the massage method, 83.3% have preferred it to treat the disease, 83.3% have shared it with the doctor, 44.4% have trusted the effectiveness of CAM, 61.1% have had the source of knowledge from TV/radio and 55.5% have used it by the recommendation of the doctor (Table 2).

Birth place and income conditions in relation with the use of CAM have been statistically significant ($p<0.05$), marital status, gender, age, educational status and occupation in relation with the usage of CAM have been statistically insignificant ($p<0.05$).

Discussion

The results of most of the studies on patients with OA show that most patients are women (4). In this study 79.2% of women made the number of patients. The reason why OA is more seen among women can be explained by their sex hormones (2). The result of this study which supports other studies; the nurses should determine the changeable risk factors of women with OA and should also plan and apply nursing intervention in order to eliminate the risk factors.

It has been stated that with the age the OA prevalence has been rising (3,8). In this study 51.9% of patients with OA were at the age 60 and over.

The aim of OA treatment should be lessen the pain, protecting the joints, provide physical function independency and raising the quality of life. It order to reach the aims the OA treatment



should involve nonpharmalogical, pharmalogical and when needed, surgery methods. The treatment should be applied to each patient in a special way. European League Against Rheumatism (EULAR), Osteoarthritis Research Society International (OARSI) suggest in the effective OA treatment methods both the pharmalogical and non-pharmalogical combination (9, 10). Getting no response in the conventional OA treatment makes way to new effective and confidential methods which leads patients more and more to use CAM applications. In the USA among patients using CAM rank place 6 with arthritis symptoms. Among those patients the percentage of OA patients is estimated to be high (5). In a study made on patients with OA the prevalence of CAM use has been found 40% (11). Likewise in a study made on South Australians the result of the CAM usage was 52.2% (12), in the USA 28% (13), in Spain the outcome was 65.5% (14). In this study it has been found out that 23.4% of patients with OA have used CAM. At the end of this study it has been stated that the use of CAM has been lower compared to other studies and the reason for this has been that most patients shared their using CAM with doctors (83.3%) and because of this doctors might have been effective in giving up the CAM usage.

The most commonly usage of CAM among patients with OA are stated as follows; herbals, massage, vitamins, energy therapy and homeopathy (15). Zochling et al. (16) in his study stated that the OA patients in using CAM were commonly the use of vitamins. Kaboli et al. (13) in his study stated that the OA patients in using CAM was commonly the use of prayers. In the results of this study the outcomes of using CAM are respectively massage, diet, music, herbals and acupuncture.

The reason of the usage of massage applied by most patients with OA within the use of CAM methods might have been suggested by doctors and might have been applied to relieve the pains of patients.

Data on CAM can be obtained from different sources. The most important sources are massmedia means. Araz et al. (17) and Algier et al. (18) reported their studies to obtain data of CAM to be respectively TV/radio, books/magazine and newspaper. In this study TV/radio have been the sources to have obtained data about CAM methods. This result has shown that the means of mass media have been effective in leading people to the usage of CAM methods and as a result of this in conveying the data it should be done professionally.



Today most patients use CAM in order to feel better (19). The reasons of the usage of CAM within patients having cancer are firstly to contribute to the treatment, to prevent the reoccurrence of the disease and as a last remedy (20). The results of this study have shown similar outcomes with other studies which suggests the improvement of the condition concerning the disease.

It has been stated that CAM methods have been preferred mostly by women whereas the statistical outcomes don't show significant correlation between them (21-26), Kaboli et al. (13) has stated in his study that women have used CAM commonly and pointed out that there is a significant correlation between the gender and CAM usage. In this study women have used CAM more than men and statistically the correlation is insignificant ($p>0.05$).

In this study the results have shown that marital status, birth place and income conditions in relation with the use of CAM have been statistically significant ($p>0.05$), gender, age, educational status and occupation in relation with the usage of CAM have been statistically insignificant ($p>0.05$).

Most studies show that the usage of CAM has been among young patients more than compared to other ages (27-33). In this study the usage of CAM covered the ages 50-59 and has been more compared to other age groups.

Looking at studies show that marital status in relation with the use of CAM has been not statistically insignificant (34-36). This study shows that among married people the CAM usage is the most.

There are studies which support the ineffective usage of CAM concerning the educational status (24, 37, 38). There are also studies which show a significant correlation between the educational status and the usage of CAM and it is stated that the higher the educational status is the more the usage of CAM is (22, 23, 26, 39, 40). Studies different from these shows that the lower the educational status is the more is the usage of CAM [41, 42]. This study shows that highschool graduates compared to other educational status groups were higher in using CAM. It may be thought that it is effective for the educated people to follow the internet and other media tools more closely.

In the studies which have been done the living place has not been effective on the usage of CAM (24, 38). Ceylan et al. (40) has stated that the living place has been effective on the usage of



CAM and more widespread among people living in cities. In this study the result shows that those born in towns have used CAM more in respect with the others.

In studies which have been done comparatively on the status of income and the usage of CAM have shown that the higher is the income the more is the usage of CAM (23, 26,40). In this study the result shows that the medium income status has used more CAM compared to the other income status.

Conclusion

The result of this study confirms that OA patients used CAM. At physical therapy polyclinics working nurses when receiving in service training CAM methods should be added to make nurses well equipped. It is also suggested that the staff working in health departments should follow and update researches based on facts including CAM methods and its effects.

Limitation of the study

This study is limited with patients who applied at the physical therapy polyclinics at the Nevşehir İ. Şevki Atasagun State Hospital.

Acknowledgements

We would like to thank the patients with OA admitted to the physical therapy polyclinics in this study for their participation and cooperation.

Financial support and sponsorship

None.

Conflict of Interest

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.



References

1. Tuncer T, Çay HF, Kaçar C, Altan L, Atik OŞ, Aydın AT. et al. Evidence-Based recommendations for the management of knee osteoarthritis: a consensus report of the turkish league against rheumatism. *Turk J Rheumatol.* 2012; 27(1): 1-17.
2. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008; 34(3): 515-529. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2008.05.007>.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis&Rheumatism.* 2008; 58(1): 26-35. <https://doi.org/10.1002/art.23176>.
4. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatol Int.* 2005; 25(3): 201-204.
5. Rannou F, Poiraudau S. Non-pharmacological approaches for the treatment of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2005; 24(1): 93-106. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2009.08.013>.
6. Tokem Y. The use of complementary and alternative treatment in patients with asthma. *Tuberk Toraks.* 2006; 54(2): 189-196.
7. Turan N, Öztürk A, Kaya N. A New Responsibility in nursing: complementary therapy. *Maltepe Üniversitesi Hemsirelik Bilim ve Sanatı Dergisi.* 2010; 3(1): 93-97.
8. Göker B. Radiographic hip osteoarthritis of the hip joint in Turkey. *Rheumatol Int.* 2001; 21(3): 94-96.
9. Kikuchi M, Matsuura K, Matsumoto Y, Inagaki T, Ueda R. Bibliographical investigation of complementary alternative medicines for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Geriatr Gerontol Int.* 2009; 9(1): 29-40. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2008.00503.x>.
10. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010; 18(4): 476-499. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.013>.
11. Ernst E. Complementary or alternative therapies for osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2006; 2(2): 74-80.
12. MacLennan AH, Myers SP, Taylor AW. The continuing use of complementary and alternative medicine in South Australia: costs and beliefs in 2004. *Med J Aust.* 2006; 184(1): 27-31. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00092.x>.
13. Kaboli PJ, Doebbeling BN, Saag KG, Rosenthal GE. Use of complementary and alternative medicine by older patients with arthritis: a population-based study. *Arthritis Care & Research.* 2001; 45(4): 398-403. <https://doi.org/10.1002/1529->



[0131\(200108\)45:4<398::AID-](#)

[ART354>3.0.CO;2-I.](#)

14. Herman CJ, Dente JM, Allen P, Hunt WC. Ethnic differences in the use of complementary and alternative therapies among adults with osteoarthritis. *Preventing Chronic Disease*. 2006; 3: 1-15.

<http://dx.doi.org/10.1136/jim-52-suppl1-401>

15. Rao JK, Mihaliak K, Kroenke K, Bradley J, Tierney WM, Weinberger M. Use of complementary therapies for arthritis among patients of rheumatologists. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 409-416.

16. Zochling J, March LM, Lapsley H, Cross M, Tribe K, Brooks P. Use of complementary medicines for osteoarthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(5): 549-554.

<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.010637>.

17. Araz A, Harlak H, Meşe G. Health behaviors and alternative medicine use. *The Turkish Armed Forces Preventive Medicine Bulletin*. 2007; 6(2): 112-122.

18. Algier L, Hanoğlu Z, Özden G, Kara F. The use of complementary and alternative (non-conventional) medicine in cancer patients in Turkey. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005; 9(2): 138-146. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2005.03.010>.

19. Adams M, Jewell AP. The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *Int Semin Surg Oncol*. 2007; 4(1): 1-7. <https://doi.org/10.1186/1477-7800-4-10>.

20. Özçelik H, Fadilloğlu Ç. Kanser hastalarının tamamlayıcı ve alternatif tedavi

kullanım nedenleri *Türk Onkoloji Dergisi*. 2009; 24: 48-52.

21. Khalaf A, Whitford D. The use of complementary and alternative medicine by patients with diabetes mellitus in Bahrain: A cross-sectional study. *Complementary and Alternative Medicine*. 2010; 10(1): 1-5. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-10-35>.

22. Chang H, Wallis M, Tiralongo E. Use complementary and alternative medicine among people living with diabetes: literature review. *Journal of Advanced Nursing*. 2007; 58(4): 307-319.

[https://doi.org/10.1111/j.1365-](https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04291.x)

[2648.2007.04291.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04291.x).

23. Danneman K, Hecker W, Haberland H, Herbst A, Galler A, Schäfer T, Brähler E, Kiess W, Kapellen TM. Use of complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus prevalence, pattern of use costs. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9(1): 228-235.

[https://doi.org/10.1111/j.1399-](https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00377.x)

[5448.2008.00377.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2008.00377.x).

24. Garrow D, Egede L. National pattern and correlates of complementary and alternative medicine use in adults with diabetes. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2006; 12(9): 895-902. <https://doi.org/10.1089/acm.2006.12.895>.

25. Caballero L, Morello C, Chyoweth M, Prieto-Rosinol A, Polonsky WH, Palinkas LA, Edelman SV. Ethnic differences in complementary and alternative medicine use among patients with diabetes. *Complementary Therapies in Medicine*.



- 2010; 18(6): 241-248.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2010.09.007>.
26. Kumar D, Bajaj S, Mehrotra R. Knowledge, attitude and practice of complementary and alternative medicines for diabetes. *Public Health*. 2006; 120(8): 705-711.
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2006.04.010>.
27. Begbie SD, Kerestes ZL, Bell DR. Patterns of alternative medicine use by cancer patients: *Med J Aust*. 1996; 165(10): 545-548. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1996.tb138639.x>.
28. Burstein HJ, Gelber S, Guadagnoli E, Weeks JC. Use of alternative medicine by women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 1999; 340(22): 1733-1759.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199906033402206>.
29. Crocetti E, Crotti N, Feltrin A, Ponton P, Geddes M, Buiatti E. The use of complementary therapies by breast cancer patients attending conventional treatment. *Eur J Cancer*. 1999; 34(3): 324-328.
[https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)10043-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)10043-0).
30. Munstedt K, Kirsch K, Milch W, et al. Unconventional cancer therapy: Survey of patients with gynecological malignancy. *Arch Gynecol Obstet*. 1996; 258(2): 81-88.
31. Weis J, Bartsch H, Hennies F, et al. Complementary medicine in cancer patients: Demand, patients' attitude, and psychological belief. *Onkologie*. 1998; 21(2): 144-149.
<https://doi.org/10.1159/000026796>.
32. Risberg T, Lund E, Wist E, Dahl O, Sundström S, Andersen OK, Kaasa S. The use of non-proven therapy among patients treated in Norwegian oncological departments: A cross-sectional national multicenter study. *Eur J Cancer*. 1995; 31(11): 1785-1789.
[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00328-G](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00328-G).
33. Adler SR, Foskett JR. Disclosing complementary and alternative medicine use in the medical encounter: A qualitative study in women with breast cancer. *J Fam Pract*. 1999; 48(6): 453-458.
34. Malik IA, Khan NA, Khan W. Use of unconventional methods of therapy by cancer patients in Pakistan. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(2): 155-160.
35. Wolsko PM, Eisenberg DM, Davis RB, Kessler R, Phillips RS. Patterns and perceptions of care for treatment of back and neck pain: Results of a national survey. *Spine*. 2003; 28(3): 292-297.
<https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000042225.88095.7C>.
36. Barnes P, Griner E, Mcfann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. *Adv Data*. 2004; 2(2): 1-19.
<https://doi.org/10.1016/j.sigm.2004.07.003>.
37. Tan M, Uzun Ö, Akçay F. Trends in complementary and alternative medicine in Eastern Turkey. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2004; 10(5): 861-865.
<https://doi.org/10.1089/acm.2004.10.861>.



38. Haliloğlu B, İşgüven P, Yıldız M, Arslanoğlu I, Ergüven M. Complementary and alternative medicine in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology.* 2011; 3(3): 139-143. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v3i3.27>.

39. Yeh GY, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS. Use of complementary and alternative medicine among persons with

diabetes mellitus: results of a national survey. *American Journal of Public Health.* 2002; 92(10): 1648-1652.

40. Ceylan S, Azal Ö, Taşlıpınar A, Türker T, Açıkkel C, Güleç M. Complementary and alternative medicine use among turkish diabetes patients. *Complementary Therapies in Medicine.* 2009; 17(2): 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2008.07.003>.

Table 1: Demographic factors of patients (N=77)

Variables		Frequency (%)	Variables		Frequency (%)	
Gender	Women	61 (79.2)	Marital Status	Married	42 (53.2)	
	Men	16 (20.8)		Bachelor	3 (3.9)	
Age Group	Under 30	2 (2.6)		Educational Status	Widowed	32 (42.9)
	30-39	5 (6.5)	Illiterate		5 (6.5)	
	40-49	7 (9.1)	Literate		37 (48.1)	
	50-59	23 (29.9)	Primary school		4 (5.2)	
	Over 60	40 (51.9)	High school		25 (32.5)	
Place of Birth	City	13 (16.9)	Graduate	Graduate	6 (7.8)	
	Town	22 (28.6)		Occupation	Retired	37 (48.1)
	Small Town	15 (19.5)			Government	8 (10.4)
	Village	27 (35.1)			Offical worker	4 (5.2)
Home	City	40 (51.9)	Housewife		28 (36.4)	
	Town	29 (37.7)	Income	Low	21 (27.3)	
	Small Town	6 (7.8)		Middle	47 (61.0)	
	Village	2 (2.6)		High	9 (11.7)	



Table 2: Distribution of patients using CAM (N=77)

Factors		Frequency (%)
CAM Usage (n:77)	Users	18 (23.4)
	Non-users	59 (76.6)
Method of CAM usage* (n:18)	Massage	12 (66.6)
	Diet	7 (38.8)
	Music	6 (33.3)
	Herbs	3 (16.6)
	Acupuncture	2 (11.1)
Reasons for CAM usage*(n:18)	Treatment of the disease	15 (83.3)
	Getting worse	12 (66.6)
	Relief the pains	11 (61.1)
	Relief the worries	7 (38.8)
	Physical comfort	7 (38.8)
	No other remedy	5 (27.7)
	Getting over the disease	5 (27.7)
	Lack of financial condition	3 (16.6)
	Last remedy / last hope	3 (16.6)
	Curious	2 (11.1)
	Lessen the side-effects of medicine taken	2 (11.1)
	having done all the best	2 (11.1)
	Not happy with the treatment	2 (11.1)
	Nurse recommendation	1 (5.5)
	Doctor recommendation	1 (5.5)
CAM usage shared with doctor (n:18)	Shared	15 (83.3)
	Non -shared	3 (16.7)
Trust the effectiveness of CAM (n:18)	Trust	8 (44.4)
	Non-trust	10 (55.6)
Source knowledge of CAM usage*(n:18)	TV/ Radio	11 (61.1)
	Family members	3 (16.6)
	Friend	4 (22.2)
	Doctor	7 (38.8)
	Nurse	2 (11.1)
	Book	2 (11.1)
	Magazine	1 (5.5)
	Internet	2 (11.1)
Person recommending CAM method*(n:18)	Doctor	10 (55.5)
	Nurse	5 (27.7)
	Family members	4 (22.2)
	By another OA patient	3 (16.6)
	Neighbor	2 (11.1)

*More than one reply has been given.

Table 3: The comparison between the demographic variables and the usage of CAM

Demographic Variables	Usage of CAM			Test X ² p	
	User	Non-user	TOTAL		
	Frequency (%)	Frequency (%)	Frequency (%)		
Gender	Women	15 (83.3)	46 (77.6)	61 (78.9)	X ² =0.241 p=0.623
	Men	3 (16.7)	13 (22.4)	16 (21.1)	
Age	Under 30	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (3.9)	X ² =4.724 p=0.317
	30-39	1 (5.5)	3 (5.1)	4 (5.2)	
	40-49	2 (11.1)	5 (8.5)	7 (9.1)	
	50-59	8 (44.4)	15 (25.4)	23 (29.9)	
	Over 60	7 (38.9)	33 (55.9)	40 (51.9)	
Marital Status	Married	15 (78.9)	26 (44.8)	41 (53.2)	X ² =3.750 p=0.153
	Bachelor	0 (0.0)	3 (5.2)	3 (3.9)	
	Widowed	4 (21.1)	29 (50.0)	33 (42.9)	
	Illiterate	2 (10.5)	3 (5.2)	5 (6.5)	
	Literate	5 (26.3)	32 (55.2)	37 (48.1)	
Educational Status	Primary school	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (5.2)	X ² =9.442 p=0.051
	High school	10 (52.6)	15 (25.9)	25 (32.5)	
	Graduate	2 (10.5)	4 (6.9)	6 (7.8)	
Place of Birth	City	4 (21.2)	9 (15.5)	13 (16.9)	X ² =10.989 p=0.012
	Town	10 (52.6)	12 (20.7)	22 (28.6)	
	Small Town	1 (5.3)	14 (24.1)	15 (19.5)	
	Village	4 (21.1)	23 (39.7)	27 (65.1)	
Income	Low	3 (15.8)	18 (31.0)	21 (27.3)	X ² =10.854 p=0.004
	Middle	10 (52.6)	37 (63.8)	47 (61.0)	
	High	6 (31.6)	3 (5.2)	9 (11.7)	
Occupation	Retired	8 (42.1)	9 (30.0)	17 (48.1)	X ² =3.641 p=0.303
	Government official	4 (21.1)	4 (6.9)	8 (10.4)	
	Worker	1 (5.3)	3 (5.2)	4 (5.2)	
	Housewife	6 (31.6)	22 (37.9)	28 (36.4)	



REVIEW ARTICLE / DERLEME

Gebelikte Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Yönetimi

Management of Sexually Transmitted Infections in Pregnancy

Beril Gürlek¹, Sabri Çolak¹, Bülent Yılmaz¹

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Turkey.

ORCID

Beril Gürlek : <https://orcid.org/0000-0002-4050-3193>

Sabri Çolak: <https://orcid.org/0000-0002-4301-6104>

Bülent Yılmaz: <https://orcid.org/0000-0002-4430-5987>

Geliş Tarihi / Received: 19.04.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.06.2020

Corresponding author : Beril Gürlek

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 53020
İslampaşa-Rize/Türkiye

Tel: +90(532)7955311

E-mail: beril.gurlek@erdogan.edu.tr

ÖZET

Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar özellikle reproduktif yaş grubundaki kadınlarda sık rastlanıldığı için gebelik sürecinde de ortaya çıkabilmekte ve tarama ve tedavi için kolay ve etkili algoritmalara rağmen hala kadınlar ve

yenidoğanlar için ciddi sonuçlara neden olabilmektedirler. Eğitim, önleme, tarama ve tedavi bu hastalıklar için yüksek riskli gruba giren gebelerin antenatal bakımında en önemli unsurları oluşturmaktadır. Bu derlemede, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların gebelik açısından önemi ve yönetimini incelenmektedir.

Anahtar kelimeler: Cinsel yolla bulaşan hastalık, fetus, gebelik, yenidoğan



ABSTRACT

Sexually transmitted infections remain an important public health problem in developing countries. Since sexually transmitted infections are common especially in women in the reproductive age group, they are common during pregnancy and despite easy and effective algorithms for screening and treatment, they can still have serious consequences for women and newborns. Education, prevention,

screening and treatment are the most important components in antenatal care of pregnant women who are in the high-risk group for these diseases. In this review, the importance and management of sexually transmitted infections in terms of pregnancy are evaluated.

Key words: Sexually transmitted disease, fetus, pregnancy, newborn

Giriş

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH), insana mutlaka başka bir insandan yakın fiziksel temas ile geçen ve çoğu belirgin bulgu vermeyen bir grup enfeksiyöz hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bulaş için heteroseksüel vajinal ilişki şart değildir ve anal, oral, sürtünme gibi diğer ilişki şekilleri de enfeksiyona neden olabilir. Dünya’da her yıl 357 milyon yeni CYBH olgusu saptandığı düşünülmekte ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir.¹

CYBH, korunmasız bir ilişki ile gebe kalınması halinde sıklıkla gebeliği komplike etmektedir. Tarama testleriyle bütün gebeliklerin yaklaşık %10’unda gonore, klamidyaya ya da sifiliz gibi bir CYBH tespit edilebilir.² Ayrıca eşlerin monogamik olmadığı durumlarda gebelik sırasında da yeni CYBH kapılabilir. Gebelik sırasında geçirilen CYBH, anne ve bebek açısından önemli risklere neden olur. Bu derlemede CYBH’nin gebelik açısından önemi ve yönetimi incelenmektedir.



1. Bakteriye Enfeksiyonlar

Sifiliz (Frengi)

Etyolojik ajan ve bulaşma

Sifiliz *Treponema Pallidum*'un etkeni olduğu sistemik bir CYBH'dir. Yirminci yüzyılın başına kadar tüm dünyada hızla yayılan sifiliz, daha sonra penisilin tedavide etkin kullanımı ile giderek azalmıştır.³

Epidemiyoloji

Son yıllarda konjenital sifiliz olgularında, korunmasız cinsel ilişki ve immüno-supresyon nedeniyle olduğu düşünülen hafif bir insidans artışı dikkati çekmektedir.⁴

Klinik bulgular

Sifiliz kliniği, erken ve geç olmak üzere 2 dönemde değerlendirilir. Erken dönem sifiliz, primer ve sekonder lezyonlar ile karakterizedir. İlk bulaş olan bölgede meydana gelen ağrısız şankr tipik primer lezyonudur. Şankr ortalama 3-6 haftada gerilese de bakteri vücuda yayılarak maküler, papüler ya da püstüler karakterdeki sekonder lezyonları oluşturur. Bazen şankr görülmeden bu sekonder lezyonların izlenmesi tanı koymayı zorlaştırabilir. Erken dönem, en fazla 2 yıl sürer ve olguların %25'inde tam iyileşme ile sona erer, %25'inde bakteri vücutta sessiz kalır (latent dönem), %50'sinde de geç (tersiyer) dönem bulguları görülür (tablo 1).

Erken dönem sifiliz lezyonlarının bulaştırıcılığı oldukça yüksektir. Daha sonra latent döneme geçen olgular da bulaştırıcılık devam eder. Bu dönemde özellikle transplasental bulaş önemlidir. Latent dönemin ilerleyen zamanında ya da tersiyer döneme geçmiş bir sifiliz olgusu enfektif değildir ama tanı testleri pozitifdir.

Tablo 1: Sifiliz kliniği

Dönem		Tipik Lezyon	Bulaştırıcılık	Süre
Erken	Primer	Şankr	Lezyon bulaştırıcı	3-6 hafta
	Sekonder	Yaygın vücut lezyonları	Lezyonlar bulaştırıcı	1-2 yıl
Geç	Latent	-	Bulaştırıcı / transplasental	Yıllar boyu
	Tersiyer	Gom	Bulaştırıcı değil	Yıllar boyu

Tanı

Sifiliz tanı testleri taramada kullanılan nontreponemal testler (VDRL, RPR) ve kesin tanıda kullanılan treponemal testler (MHA-TP, TPHA, FTA-ABS) olmak üzere ikiye ayrılır. Testler primer lezyonun ortaya çıkışından 7-10 gün sonra pozitifleşir ve tedaviden sonra 2 yıl içinde negatifleşir. Tarama testlerinin yalancı pozitiflik oranı yüksektir.

Konjenital sifiliz, bakterilerin transplasental geçişiyle fetüste meydana gelen enfeksiyona bağlı oluşan tabloya verilen addır. Abort, prematür veya erken doğum ya da hepatosplenomegali, sarılık ve kemik anomalilerinin eşlik ettiği tipik konjenital sifilitik bebek doğumuyla sonuçlanır. Gebeliğin 4. ayından önce geçiş ve buna bağlı abort pek görülmez. Gebeliğin 1. trimesterinde nontreponemal testlerle sifiliz taraması yapılması önerilmektedir. Bununla beraber konjenital sifiliz olan olguların yaklaşık yarısının 1. trimester tarama testinin negatif olduğunu belirtmek gerekir. Testlerin yalancı negatifliği ya da antikorların henüz oluşmamış olması ihtimallerini göz önünde bulundurarak sifilizin son trimesterde yeniden taranması önerilmektedir.⁴



Tedavi

Gebeliğinde sifiliz saptanan olguların penisilin ile tedavi edilmesi, plasental geçişi önleyecektir. Benzathine penicillin G 2.4 milyon ünite IM tek doz uygulaması ile tedavi uygulanır. Penisilin alerjisi olan olgularda eritromisin kullanılabilir.

Gonokok Enfeksiyonu

Etyolojik ajan ve bulaşma

Gonore enfeksiyonunun nedeni aerob, intrasellüler gram negatif bir diplokok olan *Neisseria gonorrhoea*edir. Cinsel yolla bulaşan hastalık etmenlerinden olan *Neisseria gonorrhoeae*'nin cinsel ilişkide bulaşma riski %50'ler kadar yüksektir.

Epidemiyoloji

Amerika'da her yıl 820.000 yeni gonokok enfeksiyonu vakası olduğu tahmin edilmektedir.⁵ Gonore ikinci en sık bulaşabilen enfeksiyon hastalığıdır.⁶

Klinik bulgular

Kadınlarda sıklıkla asemptomatiktir ya da komplike olana kadar tanınabilir ciddi hastalık bulguları olmadan da vulvovajinit veya servistite benzer kasık ağrısı, akıntı, pelvik hassasiyet gibi semptomlar verir. Uzamış enfeksiyon, pelvik inflamatuvar hastalık yaparak tubal hasar ve adhezyonlarla infertilite, ektopik gebeliğe ve kronik pelvik ağrıya neden olabilir. Ayrıca akut salpenjitin batin içine sekonder yayılımı sonucu pelvik apseler veya perihepatitte tabloya eşlik edebilir.

Gebelikte tedavi edilmeyen gonokok enfeksiyonu, prematürite, erken membran rüptürü, düşük, intrauterin büyüme gelişme geriliği, koryoamnionit ve postpartum ateş neden olabilen önemli bir enfeksiyondur.⁷ *Neisseria gonorrhoeae*, doğum esnasında annenin enfekte serviksi aracılığıyla yenidoğana bulaşır. Genellikle doğumdan 2-5 gün sonra akut hastalık bulguları ile



kendini gösterir. Neonatal gonokok enfeksiyonunda gelişebilecek en ciddi komplikasyon gonokokal oftalmia neonatorum, artrit, menenjit ve sepsistir. Daha az komplike ve ciddi olan rinit, stomatit, vajinit, üretrit ve farklı bölgelerde enfeksiyonlarda oluşabilir.⁷ Prenatal dönemde yapılan gonokok taraması ve tedavisi, neonatal gonokok enfeksiyonunu önlemenin en etkili yoludur. Bu nedenle Neisseria gonorrhoeae için gebelikte yapılan tarama programları ilk başvuruda 25 yaş altında tüm cinsel aktif kadınların veya 25 yaş üstü olan yüksek enfeksiyon riski taşıyan (yeni veya çoklu cinsel partner veya CYBH öyküsü olan cinsel partner varlığı, kondom kullanmayanlar, ilaç bağımlıları) tüm kadınların taranmasını önermektedir. Üçüncü trimesterde mevcut risklerin devam etmesi halinde tekrar tarama yapılmasını önermektedir.^{8,9}

Tanı

Neisseria gonorrhoeaenin mikrobiolojik spesifik tanı testleri risk gruplarında bulunan veya şüpheli gonore bulguları varlığında mutlaka yapılmalıdır. Spesifik tanı ve erken başlayan tedavi komplikasyon, reenfeksiyon ve bulaşma riskini azaltacaktır.

Neisseria gonorrhoeaenin genitoüriner enfeksiyonunun tanısında kültür ve PCR altın standart tanı testleridir. Kültür ve PCR için endoservikal kanaldan ve vagenden swab ile örnek alınması gereklidir. Endoservikal örnekleme için swab kanalın 1 ila 2 cm içine yerleştirilir ve 10-30 saniye eksudanın emilmesi için beklenerek alınır. Vajinal örneklerse özellikle varsa akıntının olduğu yerden yoksa posterior vajinal duvardan yine swabın sekresyonu emmesi için bir süre tanıldıktan sonra alınır. Nükleik asit amplifikasyon teknikleri (NAAT) ile de enfeksiyon saptanabilir. NAAT'ler endoservikal kanal ve vajinal doku yanında idrar gibi farklı spesmenlerden de örnek alınarak çalışılabilme avantajı sağlar. Ayırıcı tanı diğer vajinal akıntı nedenlerinin dışlanması ile yapılır. Gonore semptomlarının başlamasından veya tanının koyulmasından önceki 60 gün içinde cinsel beraberlik olan partner değerlendirme ve tedavi



için muayeneye çağırılmalıdır. Cinsel partnerin tanısı ve tedavisi reenfeksiyonu ve diğer partnerlere yayılımı engelleyecektir.⁸

Tedavi

N. gonorrhoeae ile enfekte gebe kadınların tedavisinde ceftriaxone 250 mg intramuskuler tek doz ve aztromisin 1 gr oral tek doz rejimi şeklinde ikili antibiyotik tedavisi kullanımı önerilir.¹⁰ Gonokokal oftalmia neonatorumu önlemek için bir çok ülkede kural haline gelen doğum sonrası yenidoğanın her iki gözüne profilaktik ilaç uygulaması yapılmaktadır. Eritromisin %5'lik merhem tavsiye edilen tek antibiyotiktir. Oküler profilaksi, güvenli, kullanımı kolay ve ucuz bir profilaktik metod olmasının yanında görme kaybı yapabilecek gonokokal oftalmiaya karşı yüksek koruyuculuğundan dolayı mutlaka her yenidoğana uygulanmalıdır. Vajinal doğum veya sezaryendan hemen sonra uygulama yapılmalıdır. Çoklu uygulamalı tüplerden ziyade tek kullanımlık tüpler ile kullanım önerilmektedir. Her hangi bir sebepten ötürü uygulamada gecikme olduğunda hemen uygulanmalı ve birimler kendi içinde uygulamanın denetimini ve kaydını tutmalıdır.⁸

Klamidya Enfeksiyonu

Etyolojik ajan ve bulaşma

Klamidya enfeksiyonu zorunlu hücre içi yaşayan bakteri olan Chlamydia trachomatisin D-K serotipleri ile oluşur. Cinsel yolla bulaşan hastalık etmenlerindedir ve ilişkide geçiş riski %20 dir.

Epidemiyoloji

Klamidya enfeksiyonu, ABD'de en yaygın görülen enfeksiyon hastalığıdır ve özellikle 24 yaş altında en yüksek prevalansa sahiptir.⁸



Klinik bulgular

Semptomları gonore ile benzerdir. Bazı kadınlar pelvik inflamatuvar hastalık veya servikal enfeksiyonu düşündüren kasık ağrısı, pelvik hassasiyet, akıntı, ilişki sonrası kanama, idrar yaparken yanma, acıma gibi şikayetler ile başvurular ancak olguların çoğu asemptomatiktir.⁸

Semptom versin yada vermesin tek atak sonrasında bile ektopik gebelik ve infertilite ile sonuçlanabilen tubal hasar gelişebilir.

Gebelikte ise klamidya enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik olmakla beraber tedavi edilmeyen olgularda erken membran rüptürü, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, puerperal endometrit, yenidoğanda konjunktivit ve pönomoniye neden olabilir.¹¹ Doğum esnasında doğum kanalını geçerken klamidyal enfeksiyon bulaşan yenidoğanda göz ve akciğer enfeksiyonları gelişebilir.

Klamidyal enfeksiyonu taraması için gebelikte yapılan tarama programları ilk başvuruda 25 yaş altında tüm cinsel aktif kadınların veya 25 yaş üstü olan yüksek enfeksiyon riski taşıyan (yeni veya çoklu cinsel partner veya CYBH öyküsü olan cinsel partner varlığı, kondom kullanmayanlar, ilaç bağımlıları) tüm kadınların taranmasını önermektedir. Üçüncü trimesterde mevcut risklerin devam etmesi halinde veya gebenin yaşı 25 ve altında ise tekrar tarama yapılmasını önermektedir.^{9,12}

Tanı

Klamidya trachomatis'in ürogenital enfeksiyonu tanısı ilk akım idrarının ya da endoservikal veya vajinal swap örneklerinin kültür ve NAAT ile değerlendirilmesi ile kesinleştirilir.¹³

Klamidya semptomlarının başlamasından veya tanının koyulmasından önceki 60 gün içinde cinsel beraberlik olan partner değerlendirme ve tedavi için muayeneye çağırılmalıdır. Cinsel partnerin tanısı ve tedavisi reenfeksiyonu ve diğer partnerlere yayılımı engelleyecektir.



Tedavi

Klamidya enfeksiyonunun tedavisi üreme sağlığını tehdit eden komplikasyonları ve hastalığın bulaşıcılığını önler. Bu nedenle test sonuçları pozitif olan tüm kadınlar tedavi edilmelidir. Gebelerin tedavisi doğum esnasında yenidoğana hastalığın bulaşma riskini genellikle engeller.¹⁴ Gebelikte tedavide azitromisin 1 gr oral tek doz verilmesi güvenli ve etkilidir.¹⁴ Doksisisiklin kullanımı gebelikte kontredikedir. Klamidya enfeksiyonunun eradike edildiği tedaviden 3-4 hafta sonra kontrol edilmelidir çünkü tedavi edilemediği takdirde anne ve yenidoğanda ciddi sekeller gelişebilir. Kontrol testleri negatif çıkan gebeler 3 ay sonra tekrar taranmalıdır.⁸

Gebelerin prenatal dönemde tarama ve tedavisi yenidoğanlarda klamidyal enfeksiyonun önlemenin en etkili yoludur. Her ne kadar yenidoğanda okuler eritromisin profilaksisinin klamidyal oftalmiayı önlediğine dair kanıtlar yetersiz bile olsa gonokokal oftalmiayı önlediği için tüm yenidoğanlarda uygulanması gerekmektedir.⁸

2. Viral Enfeksiyonlar

Viral Hepatitler

Etyolojik ajan ve bulaşma

Viral hepatitler ülkemizde ve tüm dünyada ciddi sağlık sorunlarına neden olan ve farklı hepatotropik ajanlar aracılığıyla ortaya çıkan enfeksiyon hastalıklarıdır. Hepatit B virus (HBV) Hepadnaviridae ailesine üyedir ve karaciğerde enfeksiyona neden olur. Parenteral yolla, enfekte vücut sıvıları aracılığıyla ve korunmasız cinsel ilişki yolu ile bulaşır. Vertikal geçiş (anne-bebek) virüsün yayılmasında rol alan bir diğer yoldur ve gebeliğin sonunda daha siktir gerçekleşir.¹⁰ Bebeğe geçişte en riskli durum gebeliğin son haftalarında anne enfekte



olursa oluşur. Enfeksiyon için gebeleri taramak ve doğumdan kısa bir süre sonra risk altındaki bebeklere tedavi sağlamak, anne-çocuğa bulaşmayı önlemede en etkili yoldur.⁸

Hepatit C virüs ise (HCV) Flaviviridae ailesinin üyesidir ve karaciğerde enfeksiyona neden olur. HIV virüsünde olduğu gibi, HCV'nin aşırı mutajenik doğası etkili aşı yapımını zorlaştırır. Cinsel yolla bulaşma riski %1'lerde, nadirdir. Çoklu partner ve korunmasız ilişki bulaşma riskini artırır. Gebelikte enfekte anneden bebeğe geçiş olabilir. Bu ihtimal %10'lardadır ama özellikle anne aynı zamanda HIV taşıyıcısı ise bu ihtimal daha da yükselir.¹⁰ HCV'li anneden doğan bebeklerin gelişme geriliği, erken doğum, düşük doğum ağırlığı için daha yüksek riskli taşıyabilir ancak çoğu yenidoğan asemptomatiktir.

Epidemiyoloji

Ülkemizde Türk Kızılayı Kan Merkezi'nin 2008-2012 yılları arasındaki verileri incelendiğinde HbsAg pozitifliği %0.6-2.1, anti-HCV pozitifliğinin % 0.02-% 0.004 arasında olduğu gözlenmektedir.^{16,17}

Klinik bulgular

Klinik bulgular ve seyir hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Hepatit gebelerde hastalık asemptomatik olabileceği gibi fulminan seyrederek ölümlerle de sonuçlanabilir. Akut enfeksiyonda, bulantı, kusma, ateş, halsizlik, iştahsızlık, idrar renginde koyulaşma, sarılık görülürken kronik aktif hepatit gelişirse siroz ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Tanı

Karaciğer fonksiyon testleri hepatic hasarı göstermede etkili olmalarına rağmen, hepatit için spesifik değildir. Moleküler biyolojik testler virüsün nükleik asit yapısını araştırır (HBV'nin DNA'sı, HBC'nin RNA'sı). HBV ve HCV için yapılan serolojik testler ve yorumları tablo 2 ve 3'de gösterilmektedir.^{8,10} Testler kalitatif olarak örnekteki virüsün varlığını, viral yükü veya viral genotipi belirleyebilirler. Tablo 2 ve 3'de HBV ve HCV için



yapılan serolojik testler ve anlamları gösterilmektedir.⁸ Tüm gebelerin ilk visitt HBV enfeksiyonu için ve riskli gruptakilerin (korunmasız ilişki, Hepatit ile enfekte partner, çoklu partner, ilaç bağımlıları) HCV için taranması önerilmektedir. HBV enfeksiyonu açısından riskli olan kadınlar gebelik süresince aşılabilir. HBV taramasında HbsAg ile ilk trimesterde ve riskli gruptaki hastaların son trimesterde tekrar taranması gerekmektedir.⁸ Ayırıcı tanıda bruselloz, kolestaz, sklerozan kolanjit, kolelitiazis, hepatik steatoz, alkol ve uyuşturucu hepatiti, herpes simplex, leptospirosis, mononükleoz, hepatik neoplazm, riketsiyoz, sifiliz ve toksoplazmozda göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik sırasında gebeliğin intrahepatik kolestazi, preeklampsi, HELLP sendromu, akut yağlı karaciğer gibi bazı hastalıklar viral hepatitleri taklit edebilir.¹⁰

Tedavi

Akut HBV enfeksiyonunda, istirahat, diyet, hidrasyon ile semptomatik olarak destek tedavisi verilir. Eğer sağlıklı gebe bir kadın HBV ile kontaminasyon riski taşıyorsa ‘human anti – hepatit B immünglobulin 0.06 ml/kg dozunda IM olarak uygulanmalı ve aşılama programı başlatılmalıdır. Kronik enfeksiyonlarda ise HBV replikasyonunun sürekli baskılanmasını ve karaciğer hastalığının remisyonunu sağlayan interferon alfa ve lamivudine tedavisi gebelikte ve emzireme döneminde kontrendikedir. Lamivudine faydası potansiyel zararlarında daha fazla olacağı düşünüldüğünde kullanılabilir. Tüm gebeler daha önce aşıli veya test edilmiş olsalar bile gebelikte tekrar taranmalıdır.

Gebelikte hem akut hem de kronik formlar fetal anormalliklere veya erken dönem perinatal komplikasyonlara genellikle neden olmaz. HBV ile enfekte anneden doğan bebeklerde eğer doğumda immünprofilaksi yapılmazsa %40 ihtimalle kronik hepatit olma riski taşır ve bu çocukların dörtte biri ilerleyen yaşlarda kronik karaciğer hastalığında dolayı hayatını kaybedebilir.¹⁸ HBV ile enfekte anneden doğan bebekler, doğumdan sonraki ilk 12 saatte aynı



anda iki farklı yerler intramuskuler yolla aşı ve immünglobulinle (0,5 ml) immünize edilmelidir. Sağlıklı anneden doğan bebeklerin ise 24 saat içinde aşılanmaları yeterlidir. Tüm çocukların doğumda ilk aşısı yapıldıktan sonra rutin aşı takvimine devam edilir ve 1.ve 6. ayda bebeklere tekrar aşı uygulanır.

Tablo 2: HBV için serolojik markerlar ve anlamları⁷

Serolojik markerlar				
HbsAg	Total anti-HBc	IgM anti-HBc	Anti HBs	Klinik anlamı
-	-	-	-	Enfeksiyon yok
+	-	-	-	Erken akut enfeksiyon; aşıdan sonra geçici pozitiflik (18 güne kadar)
+	+	+	-	Akut enfeksiyon
-	+	+	-	Erken dönem HBV enfeksiyonu
-	+	-	+	Enfeksiyon iyileşme dönemi
+	+	-	-	Kronik enfeksiyon
-	+	-	-	Yalancı pozitif (duyarlı); geçmiş enfeksiyon; “Düşük düzeyde” kronik enfeksiyon; HBsAg-pozitif anneden doğan bebeğe pasif transfer
-	-	-	+	Konsantrasyon >10 mIU/mL ise immun sayılır, aşılama ile elde edilmiş bağışıklık

Kısaltmalar: anti-HBc = hepatit B çekirdek antijene karşı antikor; anti-HBs =hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBsAg = hepatit B yüzey antijeni; IgM = immünoglobulin M

Tablo 3: HCV için serolojik markerlar ve anlamları⁷

Serolojik markerlar		
Anti HCV	HCV RNA	Klinik anlamı
-	-	Enfeksiyon yok
+	-	Enfeksiyon iyileşti ya da tedaviye yanıt var (geçirilmiş enfeksiyon)
-	+	Erken akut HCV enfeksiyonu ya da immüsuprese kişide kronik HCV enfeksiyon
+	+	Akut ya da kronik enfeksiyon

Kısaltmalar: anti-HBV = hepatit C yüzey antijenine karşı antikor

HbsAg pozitif anne, yenidoğan immünprofilaksi aldıysa emzirmeye devam edebilir. HCV için halen uygun bir aşı bulunmamaktadır. Maruziyetten sonra yapılan immüoglobulin ile profilaksi etkisizdir. İmmünizasyondaki sorunlardan dolayı, HCV'den korunmanın yolu davranış değişiklikleri ve enfekte bireylerle temastan kaçınmayı içerir. Anti-HCV pozitif anneden doğan ve emzirilen bebekler mutlaka taranmalıdır.⁸

Pozitif test saptanırsa, kronik hepatik değerlendirmek için çocuklar izlenmelidir. HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar- ribavirin ve interferon alfa gebelikte ve emzirme döneminde kontrendikedir. HCV ile enfekte annenin emzirmesine izin verilir sadece eğer göğüslerde çatlak veya kanama varsa emzirmeden kaçınılmalıdır.⁸



3. HIV enfeksiyonu

Etyolojik ajan ve bulaşma

Human immunodeficiency virüs (HIV) tip 1 ve tip 2 olarak iki tipi bulunan, yaşamı tehdit eden akut immun yetmezlik tablosu ile sonuçlanan enfeksiyon kaynağı bir retrovirüstür. Cinsel ilişki, vücut salgıları yoluyla veya gebelikte, doğumda veya emzirmede vertikal yolla bulaşabilir. En sık bulaş yollarından biri olan vertikal geçişi önlemenin yolu gebeleri HIV enfeksiyonu açısından taramak ve gerekli basamakları uygulamaktır. Bu yolla vertikal geçiş oranı ve neonatal enfeksiyon düşürülebilir.¹⁹ Tüm gebe kadınlar ilk visitte ve riskli kadınlar üçüncü trimesterde tekrar taranmalıdır.⁸ Cinsel partner mutlaka testler için muayene edilmeli, korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Epidemiyoloji

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin 2016 HIV surveyans verilerine göre, kadınlar Amerika Birleşik Devletleri'nde HIV enfeksiyonu tanısı alan tüm yetişkin ve ergenlerin% 24'ünü oluşturmaktadır.²⁰

Klinik bulgular

HIV, vücuda alındıktan 1-6 hafta içerisinde ilk çoğalma döneminde akut enfeksiyona neden olur. Bu dönemde klinik bulgular, HIV enfeksiyonuna özgü değildir ve değişkendir. Ateş, lenfadenopati, farenjit, deri döküntüleri, kas veya eklem ağrısı, ishal, baş ağrısı, bulanti ve kusma, hepatosplenomegali gibi semptom ve bulgular gelişebilir. Bir kısım vakada menenjit, ensefalit gibi sinir sistemi bulgularına rastlanır. Bütün bu bulgular 2-4 hafta içerisinde tedavi gerektirmeden geçer. Akut enfeksiyon döneminden itibaren kişi bulaştırıcıdır. İlerleyen yıllar içinde immun sistem yetmezliği belirgin hale gelir ve fırsatçı enfeksiyon veya kanserler ortaya çıkabilir.



Tanı

HIV enfeksiyonu HIV-1 ve HIV-2'ye karşı antikorları saptayan serolojik testlerle ve HIV antijenleri veya ribonükleik asidi (RNA) tespit eden virolojik testlerle saptanabilirler.

Tedavi

Gebelikte HIV enfeksiyon tanısı alan kadınlar antiretroviral tedavinin kendi sağlığı ve yenidoğana geçiş riskini azaltığına dair bilgilendirilmelidir. Antiretroviral tedavi uygulanmadığında, bir annenin yenidoğana HIV bulaşma riski yaklaşık% 30'dur.

Ancak antiretroviral tedavi, obstetrik müdahaleler (örneğin, 38. gebelik haftası elektif sezaryen) ve emzirmeyi önleme gibi stratejilerle bu oran ile <% 2'ye indirgenebilir.²⁰

Zidovudin tedavisi gebelikte güvenlidir. Tedavi gebeliğin üçüncü trimesterinde başlar, günde 5 kez, 100 mg dozunda alınır. Eylem sırasında IV 2 mg/kg başına uygulanır, bir saatin üstünde saatte 1 mg/kg infüzyona umbilikal kord klemplenene kadar devam edilir. Doğumdan sonraki 6 hafta boyunca yenidoğanda tedavi alır.^{21,22}

4. Herpes simpleks enfeksiyonu

Etyolojik ajan ve bulaşma

Herpes simpleks virüs 1 ve 2, Herpesviridae ailesine üye DNA virüsleridir ve ülserle seyreden Herpes simpleks enfeksiyonuna neden olurlar. Her ikiside herhangi bir lokalizasyonda enfeksiyon yapabilese de HSV tip 2 genital lezyonlarda HSV 1 ise perioral lezyonlarda daha sıklıkla izole edilir. Geçiş mukozal yüzeyler ve vücut salgıları yoluyla oluşur. Genital herpes, öncelikle cinsel yolla bulaşan ancak orogenital yolla da bulaşabilen genital ülserlerle seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Transplental geçiş olduğu bilinse de fetal kontaminasyon daha sıklıkla doğum esnasında gerçekleşir. Annenin gebelikte primer enfeksiyonu düşük,



mikrosefali, intrauterin büyüme gelişme geriliği, konjenital herpes neonatal herpes ve fetal ölümle sonuçlanabilir.¹⁰ Gebeliğin ilk yarısında geçirilen primer enfeksiyon ya da rekürren enfeksiyonlar neonatal herpes enfeksiyonu için düşük risk oluştururken özellikle doğuma yakın geçirilen primer enfeksiyon daha yüksek risk teşkil eder.²³ Neonatal herpesinin önlenmenin yolu hem genital HSV enfeksiyonunun geç gebelikte edinilmesini önleme hem de yenidoğanın doğum sırasında herpetik lezyonlara ve viral ürünlere maruz kalmasından kaçınmaya bağlıdır. Rutin HSV tarama testleri gebelikte önerilmemektedir. Tüm gebe kadınlara öykü alınırken genital HSV enfeksiyonu olup olmadığı sorgulanmalıdır. Tüm kadınlar doğum esnasında döküntüler ve prodromal bulgular açısından sorgulanmalı, muayenede herpetik lezyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Herpes açısından semptom veya bulgusu olmayan gebeler vaginal doğum yapabilir. Her ne kadar sezaryen ile doğum HSV'nin yenidoğana geçişini tamamen engelleyemese de eylem sırasında genital herpes ait lezyonu olan kadınlar neonatal HSV enfeksiyonu riskini azaltmak için sezaryen ile doğurtulmalıdır.

Klinik bulgular

Primer enfeksiyonda inkübasyondan 3-14 gün sonra küçük küme halinde vesiküler lezyonlar gelişir ve birkaç gün sonra ülserle lezyona dönüşürler. Bu lezyonlardan yaklaşık 24 saat önce vulvar yanma, uyuşukluk, kaşıntı ve acı gibi semptomalar başlar. Ateş, halsizlik gibi viral bir enfeksiyonu düşündüren sistemik bulgularda eşlik edebilir.¹⁰ Yenidoğanda lezyonlar genellikle cilttedir, ancak neonatal enfeksiyonda gözler, böbrek, sindirim ve santral sinir sistemi etkilenirse ciddi komplikasyonlarla seyredebilir. HSV, TORCH grubuna dahildir, gelişme geriliği, purpuritik erüpsiyon, hepatosplenomegali, sarılık, duyma ve işitme problemleri, mental retardasyon, hatta ölüme bile neden olabilir.¹⁰

Tanı



Tanı klinik bulgulara dayalıdır. Tzanck smear test ile hücrelerin değerlendirilmesi veya jinekolojik değerlendirmede alınan servikal sitoloji kesin yöntemler değildir. Daha pratik olan metod spesifik glikoproteinlerin serolojik olarak değerlendirilmesidir. Bu tipler arasındaki ayrımı da gösterir. PCR’da yüksek duyarlılık ile virüsün tanısını sağlar. Aynı şekilde, viral kültür en spesifik teknik olmasına rağmen herpes üretmek oldukça güçtür. Ayırıcı tanıda diğer genital ülser yapan hastalık etmenleri olan şankroid, sifiliz, donovanozis, lenfogradüloza venorum ve travmaya sekonder gelişene ülserasyonlar dikkate alınmalıdır.¹⁰ Gebelikte asemptomatik kadında rutin HSV-2 taraması önerilmesini gerektirecek yeterli kanıt yoktur.⁸

Tedavi

Gebelikte tüm gebelik haftalarında ve emzirme döneminde asiklovir kullanımı güvenlidir.²⁴ Valasiklovir ve famsiklovir için datalar sınırlıdır. Asiklovir primer veya rekürren enfeksiyonda oral yolla uygulanabilir. Ciddi enfeksiyon durumunda intravenöz yollarda verilebilir. Gebelikte herpes enfeksiyonunda asiklovir 400 mg oral yolla 7-10 gün boyunca günde üç kez veya asiklovir 200 mg oral yolla 7-10 gün boyunca günde beş kez kullanılabilir. Doğum öncesi profilaktik baskılayıcı tedavi primer veya rekürren enfeksiyon durumunda gebeliğin 36. haftasında başlanır.⁸ Asiklovir 400 mg oral yolla günde üç kez kullanımı veya valasiklovir 500 mg günde iki kez şeklinde düzenlenen baskılayıcı asiklovir tedavisi geç gebelikte HSV enfeksiyonu rekürrenslerine bağlı sezaryen ile doğum riskini azaltır.^{25,26} Aktif herpes lezyonu olan cinsel partner tedavi edilmesi , semptomu olmayan partnerinde HSV tiplendirmesi araştırılmalıdır.

Human papilloma virus enfeksiyonu

Etyolojik ajan ve bulaşma

Human papilloma virus (HPV) Papovaviridae ailesine üye bir DNA virüsüdür. HPV’nin 100’den fazla tanımlanmış tipi bulunmakta ve bunlardan 30 tanesi genital sistemi enfekte



etmektedir.²⁷ Anogenital wart olarak adlandırılan genital lezyonlara sebep olan tipleri %90 HPV tip 6 ve 11'dir.²⁸ Bulaşma sıklıkla cinsel yolla veya vertikal yolla olur. Yenidoğana vertikal geçiş hematojen yolla transplasental olabileceği gibi asendan kontaminasyon veya doğum kanalı aracılığıyla gerçekleşebilir ve HPV 6 ve 11 nadir ve çok tehlikeli olan non-kanseröz laryngeal papillomatosise neden olabilir.²⁹ Gebelerde HPV enfeksiyonu varlığında sezaryen doğum vertikal geçişi önleyip önlemediği net olarak bilinmediği için zorunlu değildir. Sezaryen sadece pelvik çıkımın wart nedeniyle tıkanıp veya vajinal doğumun yoğun kanamaya neden olabileceği durumlarda önerilir.⁸

Epidemiyoloji

Enfeksiyon sıklıkla genç erişkinleri etkiler. Hayat boyunca toplam cinsel partner sayısı risk faktörleri arasındaki en önemlisidir.³⁰

Klinik bulgular

Anogenital wart genel olarak asemptomatiktir. Ancak klinik lezyonun boyutlarına ve anatomik lokalizasyona bağlıdır. Genital HPV enfeksiyonunda sıklıkla vajinal introitusta olmakla beraber, servikste, vajende, üretrada, perinede, perianal alanda, anüste yani tüm anogenital epitelyumda izole veya gruplar halinde vejetatif veya saplı papüller, ciltten kabarık, karnıbahar şeklinde siğiller oluşur.⁸ Gebelik boyunca lezyonlarda yüksek vaskülarizasyon, hormonal ve immünolojik değişiklikler nedeniyle doğum kanalını bile kapatabilecek kadar geniş yayılım ve boyut artışı izlenebilir.

Tanı

Condilomatous lezyonların tanısı klinik belirtilere dayalıdır. Tedavi sonrası artan yada tedaviye yanıt vermeyen olgularda, tanısal şüphe varlığında ve immünsuprese hastalarda tanıda biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi esnasında yüzeilerindeki beyazlaşmış alanın görülmesini sağlayan %5'lik asetik asit uygulaması yapılabilir. Ayırıcı tanıda molluscum



contagiosum, sifilizin kondiloması (kondiloma lata), mikropapillomatozis, intradermal neyum ve seboreik keratoz ekarte edilmelidir. Gebelikte aktif lezyon haricinde komplikasyon oluşturmadığı için rutin taraması önerilmez.⁸

Tedavi

Anogenital wartlar gebelik boyunca çoğalabilir ve kanamaya meyilli olabilirler. Wartlar gebelik esnasında çıkartıldığında gebelik süresince iyileşme tam olmayabilir. Bazı lezyonların doğum sonrası spontan regrese olması beklenebilir. Bu nedenle uygun vakalarda tedavi gebelik sonrasına ertelenebilir. Gebelikte tedavide elektrokoagulasyon, CO₂ lazer, kriyo veya cerrahi yöntemler gibi fiziksel terapötik metodlar kullanılabilir. Kimyasal, kemoterapötik ve immünoterapi metodları gebelikte kontrendikedir. Podofiloks ve podofilinin gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Imiquimod düşük riskli görünmekle beraber daha çok data toplanana kadar kullanımı önerilmemektedir.⁸ Cinsel partner de klinik olarak değerlendirilmeli ve özellikle diğer CYBH ajanları araştırılmalıdır.

Sonuç

CYBH'ın gebelikte tedavisi, hastalığın taşıyıcısı olan kadın kadar fetusun ve yenidoğanın sağlığı için de kritik önem taşımaktadır. Her ne kadar birçok hastalık asemptomatik olarak geçirilse de klinik bulgu varlığında veya yüksek riskli temas durumunda tanısal testler hızlıca yapılmalı ve yönetim güncel öneriler doğrultusunda planlanmalıdır. Yönetim antimikrobiyal tedavi, güvenli cinsel ilişki ile ilgili bilgilendirme, partnerin taranması ve bunların yanında fetus ve yenidoğanda karşılaşılabilecek durumlar hakkında aileye verilecek danışmanlığı kapsamaktadır. Gebelikte CYBH'ın tedavisi fetal/neonatal komplikasyonların azalmasını sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. WHO, Global Health Sector Strategy on sexually transmitted infections 2016-2021 towards ending STIs. 2016: Geneva.
2. Teasdale CA, Abrams EJ, Chiasson MA, Justman J, et al. Incidence of sexually transmitted infections during pregnancy. *PLoS One*. 2018; 13(5): p. e0197696.
3. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Guideline on Syphilis Screening and Treatment for Pregnant Women. 2017, World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2017: Geneva.
4. Bowen V, Su J, Torrone E, Kidd S, et al. Increase in incidence of congenital syphilis - United States, 2012-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64(44): p. 1241-5.
5. Satterwhite CL, Torrone E, Meites E, Dunne EF, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis*. 2013; 40: 187-93.
6. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2013. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2014.
7. Alger LS, Lovchik JC, Heel JR, Blackmon LR, et al. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159(2): 397-404.
8. Workowski KA, Bolan GA. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64(RR-03): 1-137.
9. LeFevre ML. USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med*. 2014; 161: 902-10.
10. Costa MC, Bornhausen Demarch E, Azulay DR, Perisse AR, et al. Sexually transmitted diseases during pregnancy: a synthesis of particularities. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 767-82.
11. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, et al. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 662-8.
12. LeFevre ML. USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med* 2014; 161: 902-10.



13. Papp JR, Schachter J, Gaydos C, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae--2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014; 63(No. RR-02): 1-19.
14. Geisler WM, Wang C, Morrison SG, Black CM, et al. The natural history of untreated Chlamydia trachomatis infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sex Transm Dis.* 2008; 35: 119-23.
15. Jacobson GF, Atry AM, Kirby RS, Liverman EM, et al. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 1352-4.
16. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi, “Tabak F, Tosun S (eds). *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2013: 25-8.*
17. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi - Yayınların irdelenmesi, “Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2007: 9-50.*
18. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006; 5:231. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV Surveillance Report.* 2016; 28.
20. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2012; 31: 1-235.
21. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1173-1180.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force



- on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm Rep.* 1994; 43: 1-20.
- 23.** Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003; 289: 203-9.
- 24.** Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, et al. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med.* 1991; 324: 1247-52.
- 25.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Management of herpes in pregnancy. *ACOG Practice Bulletin No. 82. Obstet Gynecol.* 2007; 109: 1489-98.
- 26.** Sheffield JS, Hollie LM, Hill JB, Stuart GS, et al. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 1396-403.
- 27.** Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR.* 2006; 55: 1-94.
- 28.** Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis.* 2009; 199: 805-14.
- 29.** Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(4): 645-52.
- 30.** Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Munoz N, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet.* 2005; 366: 991-8.

RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ

ST-Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Ambulator Nabız Basıncı ve Diğer Kan Basıncı Parametrelerinin Erken Dönem Prognostik Önemi

Short-term Prognostic Importance Of Ambulatory Pulse Pressure and Other Blood Pressure Parameters In Patients With Acute ST Elevation Myocardial Infarction

İhsan DURSUN¹, Özcan YILMAZ²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ahi Evren Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji bölümü, Trabzon, Turkey

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, Samsun, Turkey

ORCID

İhsan DURSUN: <https://orcid.org/0000-0001-7503-7949>

Özcan YILMAZ: <https://orcid.org/0000-0002-0846-5756>

Geliş Tarihi / Received: 15.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.06.2020

Sorumlu Yazar İletişim Adresi: Dr. İhsan Dursun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ahi Evren Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji bölümü, Trabzon, 61040, Türkiye.

Tel: +90 462 2314114. fax: +90 462 2312420

e-mail: ihsandursun76@gmail.com

ÖZET

Amaç: Yüksek kan basıncının kardiyovasküler mortaliteyi artırdığı ve akut miyokard infarktüsülü (AMI) olgularda prognozu etkilediği bilinmektedir. Ancak hangi kan basıncı parametresinin ne kadar önemli olduğu ve infarktüsülü olgularda ideal kan basıncı düzeyinin ne olduğu iyi bilinmemektedir. Çalışmamızda AMI'lı olgularda erken dönem ambulator nabız basıncı ve diğer kan basıncı düzeylerinin bir aylık kardiyovasküler son noktalar üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamıza ilk kez ST segment elevasyonlu AMI geçiren toplam 119 hasta alındı. Hastalara yatışlarının ilk 48 saati içinde kan basıncı ölçümü için ambulator tansiyon aleti takıldı. Tüm hastalara yatışlarının ilk 72 saati içinde ekokardiyografi yapılarak ejeksiyon fraksiyonu ve duvar hareket skor indeksi (WMSI) hesaplandı. Hastalar 1 ay sonra telefon ile aranarak kardiyovasküler son noktalar (ölüm, reinfarkt, rekürren anjina) kaydedildi.

Bulgular. Hastaların 1 aylık mortalite oranı %6, reinfarktüs oranı %3 ve rekürren anjina oranı %16 olarak bulundu. İleri yaş, artmış WMSI ve beta-

bloker kullanmamak majör kardiyak son noktalar ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p<0,005$, $p<0,05$, $p<0,05$). Kan basıncı indeksleri ile 1 aylık kardiyak son noktalar arasında ilişki bulunamamıştır. Bu ilişki multivariate analizinde yaş, WMSI ve beta-bloker kullanımına göre düzeltildikten sonra bile izlenmemiştir. Ancak rekürren anjina gelişenlerde ortalama diastolik kan basıncı (DKB) 66 ± 7 mmHg, gelişmeyenlerde 71 ± 8 mmHg olarak bulunmuştur ($p<0,05$). DKB' nin 70 mmHg altında

olması ile rekürren anjina için rölatif risk 2,4 (%95 CI: 0,92-4,23) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda ambulatuvar kan basıncı parametreleri kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hastalarda farklı olmamakla birlikte düşük diyastolik kan basınçları rekürren anjina ile ilişkili bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Akut miyokard infarktüsü, kan basıncı, nabız basıncı, kardiyovasküler mortalite

ABSTRACT

Aim: It is known that high blood pressure increased cardiovascular mortality and affected the prognosis in patients with acute myocardial infarction (AMI). However the blood pressure parameter which is more important and the ideal level of blood pressure have not been known yet. In this study we aimed to investigate affect of early phase ambulatory pulse pressure and other blood pressure levels one month cardiovascular end points.

Material and method: 119 patients with first ST elevation AMI included in this study. Ambulatory blood pressures were measured in first 48 hour after admission. Left ventricular ejection fraction and wall motion score index (WMSI) were measured by echocardiography within 72 hour of admission. One month later cardiovascular end points were recorded by phone call.

Results: One month mortality, reinfarction and recurrent angina rate were found as 6%, 3% and

16%, respectively. Advanced age, increased WMSI and lack of use of beta blockers were related with cardiovascular end points ($p < 0.005$, $p < 0.05$, $p < 0.05$, respectively). The relationship between blood pressure indexes and 1 month cardiac end points could not be found. This relationship also could not be found after adjustment with age, WMSI and beta blocker use in multivariate analysis. In patients with recurrent angina; mean diastolic blood pressure was found as 66 ± 7 mmHg and those without recurrent angina it was 71 ± 8 mmHg ($p < 0.05$). Relative risk for recurrent angina in patients with diastolic blood pressure less than 70 mmHg was found as 2,4 (95% CI: 0.92-4.23).

Conclusion: In this study ambulatory blood pressure parameters were not significantly different between patients with or without cardiovascular events. But low diastolic blood pressure levels were related with recurrent angina.

Keywords: Acute myocardial infarction, blood pressure, pulse pressure, cardiovascular mortality.

GİRİŞ

Akut miyokard infarktüsü (AMI) son yıllarda yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesine rağmen hala tüm dünyada ölüm nedenlerinin başında gelmektedir.¹ AMI' lı hastalarda erken ve uzun dönem prognoz üzerine etki eden birçok faktör vardır. İnfarktüsün uzun süreli sonuçları büyük oranda nekroze olmuş miyokard yaygınlığına bağlıdır. Prognoz üzerine etki eden faktörlerden birisi de kan basıncıdır.²⁻⁵ Framingham çalışmasından elde edilen gözlemsel veriler kan basıncı artışı ve kardiyovasküler mortalite riski arasında çok keskin bir ilişki olduğunu göstermektedir.⁶⁻⁸

Etkili kan basıncı kontrolü hem ilk AMI için riski azaltır hem de AMI sonrası gelişebilecek klinik sonuçları düzeltir. Bununla birlikte maksimal KV koruma için hangi kan basıncı değerinin ne kadar düşürülmesi gerektiği hala iyi bilinmemektedir. Ayrıca, diyastolik kan basıncı ve kardiyovasküler mortalite arasında J şekilli eğri ilişkisi bulunma olasılığı ile ilgili sürmekte olan bir tartışma vardır.⁹ İlaveten hangi kan basıncı parametresinin KV olaylar üzerinde daha önemli bir risk faktörü olduğu kesinlik kazanmamıştır. Biz bu çalışmada AMI geçiren hastaların 1 aylık kardiyak son noktaları ile ambulatuvar nabız basıncı ve diğer kan basıncı parametreleri arasında ilişki olup olmadığını göstermeyi amaçladık.

MATERYAL VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmamıza ilk kez ST segment elevasyonlu AMI geçiren ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hastanesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne başvuran toplam 119 hasta alındı. AMI tanısı WHO kriterlerine göre; yeni başlayan göğüs ağrısının olması, elektrokardiyografide (EKG) birbirini takip eden derivasyonlarda ST segment yüksekliği olması ve kreatin kinaz MB (CKMB) enzim yüksekliği kriterlerinden en az ikisinin olması ile kondu. Çalışmaya ST yüksekliği olan Killip I ve II hastalar dahil edildi. Çalışmadan dışlama kriterleri olarak; daha önce geçirilmiş AMI, geçirilmiş koroner arter bypass grefti (CABG), kronik böbrek yetersizliği, Killip III ve IV olgular, kalp yetersizliği, mekanik komplikasyon gelişen olgular ve yeterli miktarda ambulatuvar kan basını ölçümü olmaması alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı ve yerel etik kurul kararı alındı.



Hastaların tümüne nazal oksijen tedavisi, intravenöz morfin uygulandı. Beta-bloker ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımı için kontrendikasyon olmayan hastalara beta bloker (metoprolol) ve ACE inhibitörü verildi. AMI için reperfüzyon tedavisinde hastalarda kontrendikasyon yok ve kateter şartları uygun olan hastalarda öncelikle primer perkutan koroner girişim (PCI) uygulandı. Primer PCI uygulanamayan ve trombolitik için kontrendikasyonu olmayan hastalara trombolitik tedavi (streptokinaz ve tissue plazminojen aktivatörü(tPA)) uygulandı. Geç dönemde gelen ve reperfüzyon tedavisi için uygun olmayan hastalarda konservatif yaklaşım seçildi.

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

AMI den sonraki ilk 48 saat içinde tüm hastalara ambulatuvar tansiyon aletleri takıldı. Kan basıncı ölçümleri osilometrik yöntemle tam otomatik SpaceLabs 90207 monitörleri kullanılarak yapıldı. Hastalara işlem hakkında bilgi verildikten sonra, tüm hastalara sol kola uygun manşon takılarak (kaf boyutu 24X32 cm) ölçümler yapıldı. Ortalama ölçüm süresi 24 saat idi.

Alete bilgilerin yüklenmesi, analizi ve okunması aynı kişisel bilgisayarda yapıldı. Total 6 ölçümden az olan ölçümler otomatik olarak dışlandı. Gündüz için periyot 07-23 saatleri arasında belirlenerek 30 dakika aralıklarla ve gece periyodu 23-07 aralıkları olarak belirlenerek 60 dakika aralıklarla ölçüm yapıldı.

Ekokardiyografik inceleme

Tüm hastalara ilk 72 saatte transtorasik iki boyutlu ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler 2.5 MHz transducer kullanılarak ile Vingmed (Echo pac ver. 5) ultrasound cihazı ile yapıldı. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve duvar hareket skor indeksi(WMSI) hesaplandı. WMSI, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin tanımladığı 16 segment modeline göre yapıldı.¹⁰ LVEF ölçümleri Simpson yöntemine göre yapıldı.¹¹

Prognozun Belirlenmesi

Tüm hastalar için yatış süresi içinde gelişen komplikasyonlar kaydedildi. Her hasta 1 ay sonra telefon ile aranarak klinik son noktalar kaydedildi. Klinik son noktalar, tüm nedenlere bağlı mortalite, reinfarktüs ve rekürren anjina idi.

İstatistiksel Analiz



Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi. İstatistiksel analiz “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 12.0” programı ile yapıldı. Bütün özelliklerin normal dağılışa uygunluğu test edildi. Normal dağılıma uyanlarda parametrik (Student’s t testi), normal dağılıma uymayanlarda ise nonparametrik (Mann Whitney U testi) istatistiksel analiz yöntemleri kullanıldı. İki grup arasındaki oranlar ki -kare testi ile karşılaştırıldı. Yaş, WMSI ve beta bloker kullanımı kan basınçlarının prognostik öneminin değerlendirilmesinde kovaryant olarak alınarak multivariate analizi yapıldı. Nabız basıncı ile ilgili korelasyonlar için Pearson testi uygulandı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Klinik parametreler:

Çalışma süresince toplam 119 ST elevasyonu AMI lı hasta (ortalama yaş 57 ± 11 yıl) çalışmaya alındı. 3 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların ikisinde optimal kan basıncı ölçümü yapılamadı, diğer hasta da ise yatışından sonra hızla kreatin değerlerinde artış geliştiğinden çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 90’ı erkek (ortalama yaş 56 ± 11) 26’sı kadın (ortalama yaş 61 ± 9) idi.

Hastalara ait başlangıç klinik parametreleri Tablo 1’de sunulmuştur. 98 hastaya reperfüzyon tedavisi uygulandı, geri kalan hastalara konservatif yaklaşım uygulandı (%16).

1 aylık majör klinik son noktalar

Hastalar taburcu olduktan sonra infarktüsün 1. ayında telefon ile aranarak son durumları kaydedildi. Hastalardan yalnız 5 ine ulaşılamadı. Elde edilen verilere göre 1 aylık mortalite 7 hastada (%6) gerçekleşti. Rekürren anjina 18 (%16), Reinfarktüs 4 (%3) oranında görüldü (Şekil 1). Kalan 82 hastada herhangi bir kardiyak olay gelişmedi. Kardiyak mortalitenin 4’ü hastane içi, 3’ü hastane sonrası (bir tanesi CABG operasyonunda kaybedilmiş) gerçekleşmiştir.

Tablo 2’de majör kardiyak son nokta gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri özetlenmiştir. Buna göre ileri yaş, artmış WMSI ve beta-bloker kullanmamak majör kardiyak son noktalar ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyak olay gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre yaş daha büyük bulundu (62 ye karşın 55 , $p<0,005$). Yaş için ROC eğrisi çizilerek majör kardiyak olaylar için cut-off değeri hesaplandı (Şekil 2). Buna göre ROC eğrisi altında kalan alan $0,667$ idi. Yaş için cut-off değer 60 olarak bulundu (sensitivitesi

%65, spesivitesi %66). Majör kardiyak olay 60 yaş ve üstündeki hastaların %40'ında, 60 yaşın altındaki hastaların ise %16'sında gelişti (RR: 2,5, %95 GA: 1,32-5,04, $p=0,003$). Yaş artışı özellikle mortalite üzerine etkili bulunmuştur. Mortalite oranı 60 yaş üstünde %12,8 iken 60 yaş altındaki hastalarda %1,6 idi (RR: 8,1 %95 GA:1,01-65,61, $p<0,05$).

WMSI, kardiyak olay gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre daha yüksek bulundu (1,61 e karşın 1,46, $p<0,05$). WMSI için cut-off değer hesaplandı. Buna göre 1 aylık kardiyovasküler son noktalar üzerinde etkili olan WMSI için cut-off değer 1,40 olarak bulundu (eğri altında kalan alan 0,642, sensitivite %64, spesivite %61). WMSI ile gelişen kardiyak olay arasında mortalite açısından ilişki izlendi. WMSI değeri 1,4 ve üzerinde olan hastalarda mortalite oranı %12 iken WMSI<1,4 olan hastalarda mortalite oranı %0 olarak bulunmuştur ($p<0,05$).

Kan basınçları ile 1 aylık son noktalar arasındaki ilişki:

Tablo 3'de majör kardiyak son nokta gelişen ve gelişmeyen hastaların kan basıncı parametreleri sunulmuştur. Ambulatuvar kan basıncı parametreleri ile 1 aylık kardiyak son noktalar arasında ilişki bulunamamıştır. Bu ilişki multivariate analizinde yaşa, WMSI ya ve beta-bloker kullanımına göre düzeltildikten sonra bile izlenmemiştir. Anlamlı ilişki gözükmediğinden kan basıncı parametreleri için kardiyak son noktalar açısından cut-off değerleri hesap edilmemiştir.

Hipertansiyon öyküsünün bulunması ile kardiyak son noktalar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,225$). Bununla birlikte HT öyküsü olan hastalarda olmayanlara göre mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (%12'e karşın %4), ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (RR: 3,1 %95 GA: 0,74-13,30, $p=0,225$). Ölen hastaların SKB değerleri kardiyovasküler olay gelişmeyen hastalardan daha yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,424$). Diyastolik kan basıncının alt grup analizlerinde en fazla kardiyak olay DKB<70 mmHg olduğunda görüldü (%30,4). DKB \geq 70 mmHg olanlarda ise bu oran %21,8 olarak bulundu. Ancak DKB 70 mmHg nin altında veya üstünde olması ile major kardiyak olay gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,306$). Diyastolik kan basıncıyla ilgili önemli nokta rekürren anjina gelişenler ile kardiyovasküler olay gelişmeyenler arasında diyastolik kan basınçlarının anlamlı olarak farklı olmasıydı. Rekürren anjina gelişenlerde ortalama DKB 66 ± 7 mmHg, gelişmeyenlerde 71 ± 8 mmHg olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Nabız basıncı ile majör kardiyak son noktalar arasında ilişki



bulunmamıştır ($p=0.468$). NB, yaş arttıkça artış göstermiştir. Cinsiyetten bağımsız olarak yaş ile NB arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($r=0,223$, $p<0,05$) (Şekil 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda AMI'lı olguların infarktüs sonrası ölçülen ambulatuvar kan basıncı parametreleri, 1 aylık kardiyovasküler son nokta gelişen ve gelişmeyenler arasında farklı bulunmamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız hipertansif hastalarda gelişecek kardiyovasküler komplikasyonlardan çok AMI'lı hastalarda tedavi sonrası kan basıncı değerlerinin prognostik önem taşıyıp taşımadığı idi. Oysa daha önce yapılan çalışmaların çoğu hipertansif hastalardaki klinik sonuçlara odaklanmıştı. Bununla birlikte diyastolik basınçta J eğrisini destekleyecek şekilde düşük diyastolik kan basınçları rekürren anjina ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmaya aldığımız hastalarda daha önce geçirilmiş CABG, geçirilmiş AMI, kardiyojenik şok, Killip sınıf III ve IV hastaların çalışma dışı bırakılması prognostik faktörleri etkilemiş olabilir. Çünkü bu dışlama kriterleri prognozu etkileyen önemli faktörlerdir.

Akut miyokard infarktüsü, endüstrileşmiş dünyada majör bir ölüm nedenidir ve gelişmekte olan ülkelerde de önemi hızla artmaktadır. Framingham Kalp Çalışması'nın tanımlamasından itibaren hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet ve sigara, aterosklerotik koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki epidemiyolojik ve klinik araştırmalarla ortaya konmuştur. Kardiyovasküler olay gelişme riski, hipertansif hastada yaklaşık olarak iki kat yüksektir.¹ Hipertansif hastalarda AMI sonrası mortalite oranı yüksek olabilmektedir. Miyokardial oksijen ihtiyacı sol ventrikül ejeksiyonuna artmış direnç ve sol ventrikül hipertrofisinin bu hastalarda sık olmasından dolayı artmaktadır. Ancak hipertansiflerde miyokardial oksijen ihtiyacının artmasına karşın koroner arter hastalığı olan olgularda miyokardial oksijen desteği azalmaktadır. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşme iskemiye azaltır ve KAH olan bireylerde miyokard oksijen ihtiyacını azaltarak KV olaylardan korur.¹² Ayrıca, hipertansiyon özellikle LVH varlığında, enfarkt ekspansiyonu, reinfarktüs ve kardiyak rüptür gibi miyokard infarktüsünün tüm komplikasyonlarının riskini yükseltir. Hipertansif hastalarda, semptomatik miyokard infarktüsü riskine ek olarak, gözden kaçan veya sessiz miyokard infarktüsü riski de anlamlı düzeyde yüksektir.^{1,12}



Kardiyovasküler koruma için yüksek kan basınçlarının düşürülmesi gerekir. Ancak hangi kan basıncı değerinin ne kadar düşürülmesi gerektiği hala iyi bilinmemektedir. İlaveten hangi kan basıncı parametresinin KV olaylar üzerinde daha önemli bir risk faktörü olduğu kesinlik kazanmamıştır. MRFIT çalışmasında SKB özellikle 45 yaş ve üstünde KV mortalite ile güçlü bir ilişki göstermiştir.¹³ MRFIT verileri SKB nin DKB düzeyi ne olursa olsun KV hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. MRFIT çalışmasında genç hastalarda (35-44 yaşlarında) NB, SKB ve DKB gibi kardiyovasküler mortalite için güçlü bir prediktör olarak bulunmamıştır. Ancak yaşlı hastalarda tüm kan basıncı parametreleri KV hastalık riski ile ilişki bulunmuştur. Yüksek SKB ve DKB ya da yüksek SKB ile düşük DKB (geniş nabız basıncı) yaşlılarda KV hastalık riski ile ilişkilidir.¹³ Framingham çalışmasında ise DKB 45 yaş altındaki erkeklerde KV riskin majör belirleyicisi olduğu gösterilmiş ve SKB yaşlı erkekler ile tüm yaştaki kadınlarda güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur.¹⁴

KAH olan hastalarda eğer DKB düşükse koroner olay açısından risk artışıyla ilişkilidir.¹² Bizim çalışmamızda ölçülen ambulatuvar kan basıncı değerleri kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyenler arasında farklı bulunmasa da düşük diyastolik kan basıncı düzeyleri rekürren anjina ile ilişkili bulunmuştur. Yine en fazla kardiyovasküler olay diyastolik kan basıncı 70 mmHg nin altında olduğunda görüldü. GUSTO 1 de düşük DKB (70-79 mmHg) 30 günlük mortalite açısından daha kötü bulunmuştur. Oysa rekürren iskemi ve reenfarkt DKB ye göre değişiklik göstermemiştir.¹⁵ HOT çalışmasında 18790 hastada DKB nin 83 mmHg ye düşürülmesi majör KV olaylarda anlamlı azalma göstermiştir. Ancak DKB nin bu değerlerden daha fazla düşürülmesi risk azaltılmasında anlamlı bir düzelmeye neden olmamıştır.¹⁶ HOT çalışmasının başka bir analizinde KV olaylara karşı optimal koruma SKB 130-140 arasında, DKB ise 80–85 mmHg arasında gözlenmiştir.¹⁷ Madhavan ve ark. yaptığı çalışmada DKB de 18 mmHg ve daha fazla düşme görülenlerde 7-17 mmHg düşme görülenlere göre AMI riski daha fazla bulunmuştur.¹⁸

Hipertansiyon öyküsünün bulunmasının hastane sonrası mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.³ Bizim çalışmamızda da hipertansiyon öyküsü bulunan hastalarda mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur (%12'ye karşın %4). GUSTO 1'de hipertansiyon öyküsü bulunan AMI hastalarda 30 günlük tüm nedenlere bağlı mortalite HT öyküsü bulunmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.¹⁵

Nabız basıncı Kardiyovasküler mortalitenin bağımsız bir prediktörüdür. Bu ilişki özellikle yaşlı hastalarda daha belirgindir.^{19,20} Çalışmamızda kardiyovasküler olay gelişen ve



gelişmeyenler arasında nabız basıncı farklı bulunmamıştır. Ancak yaş arttıkça nabız basıncında artış saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda da nabız basıncı önemli bulunmamış ve bizim sonuçlarımızı desteklemiştir. Clement ve ark. yaptığı çalışmada hipertansif bireylerde yüksek ambulatuvar sistolik ya da DKB'nin KV olaylar için prediktör olduğu gösterilmesine karşılık ambulatuvar NB ölçümü KV olaylar için prediktör olarak bulunmamıştır.²¹

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hastalardaki ölçüm zamanlarının her hastada farklı olmasıydı. Erken ve geç gelen hastalarda bu farklılıklar ortaya çıkmaktaydı. Yine teknik şartlardan ötürü ambulatuvar kan basıncı monitörlerin saatlerinde oluşan farklılıktan dolayı gece ve gündüz ölçümleri ayrı ayrı hesaplanamamıştır. 24 saatlik ölçümlerin ortalaması alınmıştır. Hastaların takibinin klinik muayene ile değil de telefon ile yapılmış olması da çalışmanın sonuçları açısından kısıtlılık oluşturmuş olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda AMI'lı olgularda ambulatuvar kan basıncı parametreleri 1 aylık kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen olgularda farklılık göstermemiştir. Ancak, düşük diyastolik kan basıncı AMI sonrası kardiyak olay gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur. Rekürren anjina gelişen olgularda diyastolik kan basınçları anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç diyastolik basınçta J eğrisi olduğuna dair kanıtları desteklemektedir.

Çıkar İlişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- [1] Crawford MH, DiMarco JP (ed). Cardiology. Philadelphia: Mosby, 2001.
- [2] Buyukozturk K, Gultekin N, Deligonul U, et al. Acute systolic hypertension after acute myocardial infarction: Prognostic and therapeutic significance. Acta Cardiol 1980;35:341-347.
- [3] Herlitz J, Karlson BW, Richter A, Wiklund O, Jablonskiene D, Hjalmarson A. Prognosis in hypertensives with acute myocardial infarction. J Hypertens 1992;10:1265-1271.

<https://doi.org/10.1097/00004872-199210000-00022>

- [4] Njolstad I, Arnesen E. Preinfarction blood pressure and smoking are determinants for a fatal outcome of myocardial infarction: A prospective analysis from the Finnmark Study. Arch Intern Med 1998 Jun 22;158:1326-1332 <https://doi.org/10.1001/archinte.158.12.1326>
- [5] Wong CK, White HD. Relation between blood pressure after an acute coronary event and subsequent cardiovascular risk. Heart

- 2002;88:555-558.
<https://doi.org/10.1136/heart.88.6.555>.
- [6] Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease change with aging? *Circulation* 2001;103:1245-1249.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.103.9.1245>
- [7] Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1971;27:335-346. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(71\)90428-0](https://doi.org/10.1016/0002-9149(71)90428-0)
- [8] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-1686. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06710-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06710-1)
- [9] Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-2009.
<https://doi.org/10.1001/archinte.159.17.2004>
- [10] Samuelsson OG, Wilhelmsen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relation between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension. *J Hypertens* 1990;8:547-555.
<https://doi.org/10.1097/00004872-199006000-00008>
- [11] Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
[https://doi.org/10.1016/s0894-7317\(89\)80014-8](https://doi.org/10.1016/s0894-7317(89)80014-8)
- [12] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: Hypertension 2003;42:1206-1252.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>
- [13] Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *JAMA* 2002;287:2677-2683.
<https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2677>
- [14] Khattar R, Swales J. Pulse pressure and prognosis. *Heart* 2001;85:484-486.
<https://doi.org/10.1136/heart.85.5.484>
- [15] Aylward PE, Wilcox RG, Horgan JH, et al. Relation of increased arterial blood pressure to mortality and stroke in the context of contemporary thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A randomized trial. GUSTO-I Investigators. *Ann Intern Med* 1996;125:891-900.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-11-199612010-00004>
- [16] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)04311-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)04311-6)
- [17] Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S9-13.



- [18] Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994;23:395-401.
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.23.3.395>
- [19] Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure: A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.30.6.1410>
- [20] Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000069826.36125.B4>
- [21] Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Office versus ambulatory pressure study investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-2415.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa022273>

Tablo 1. Hastaların başlangıç klinik özellikleri (n=116)

Yaş (yıl)	57±11
Erkek cinsiyet (%)	96(83)
BMI (kg/m ²)	26.9±4,36
Diyabetes Mellitus (%)	27(23)
Hipertansiyon öyküsü (%)	36(31)
Hiperlipidemi öyküsü (%)	14(12)
Sigara (%)	74(63)
Ailede KAH öyküsü (%)	35(30)
Anterior AMI lokalizasyonu (%)	65(56)
İnferior AMI lokalizasyonu (%)	51(44)
Referfüzyon tedavisi	
-Primer anjioplasti (%)	27(23)
-Trombolitik tedavi (%)	71(61)
Rescue PCI (%)	5(4)
Zirve CK-MB (IU/l)	307±214
Killip II (%)	48(41)
İlaç tedavisi	
-Beta bloker (%)	104(90)
-ACE-İ (%)	104(90)
-Asetilsalisilik asid (%)	116(100)

BMI: Vucut kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, AMI: Akut miyokard infarktüsü, CKMB: Kreatin kinaz MB, PCI: Perkutan koroner girişim, CK-MB: Kreatin kinaz MB, ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

Tablo 2. Kardiyovasküler olay gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri

Klinik özellikler	Kardiyovasküler olay		p değeri
	VAR (n=29)	YOK (n=82)	
Yaş	62±12	55±10	0,004†
Erkek cinsiyet	25	69	0,791
BMI (kg/m ²)	25,7±3,2	27,4±4,7	0,129
Diyabetes Mellitus	8	18	0,538
Sigara	17	56	0,345
Ailede KAH öyküsü	5	29	0,069
Anterior AMI	18	44	0,433
İnferior AMI	11	38	0,433
İlk tedavi			0,178
—Reperfüzyon	22	71	
—Konservatif	7	11	
Zirve CK-MB (IU/l)	269±172	313±230	0,608
LVEF	44±9	47±8	0,095
WMSI	1,61±,46	1,46±,44	0,025*
Kalp hızı	76±11	76±14	0,890
Killip II	16	29	0,062
İlaç tedavisi			
-Beta bloker	23	77	0,024*
-ACE-İ	28	71	0,137
-Asetilsalisilik asid	29	82	1,00

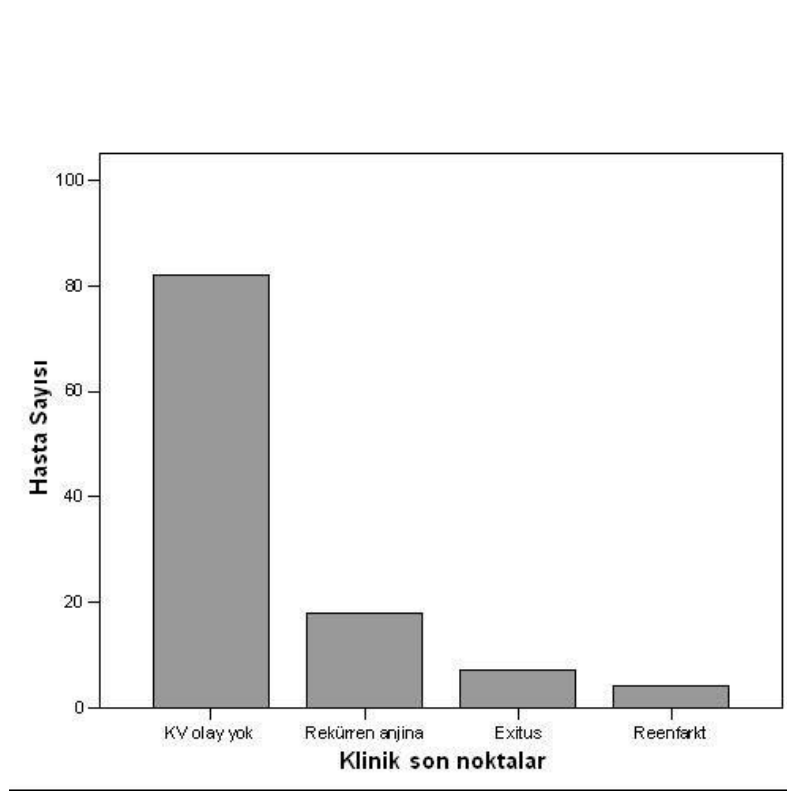
† $p<0,005$, * $p<0,05$. BMI: Vucut kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, AMI: Akut miyokard infarktüsü, CK-MB: Kreatin kinaz MB, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, WMSI: Duvar hareket skor indeksi, ACE-İ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

Tablo 3. Majör kardiyak olay gelişen ve gelişmeyenlerde kan basıncı parametreleri

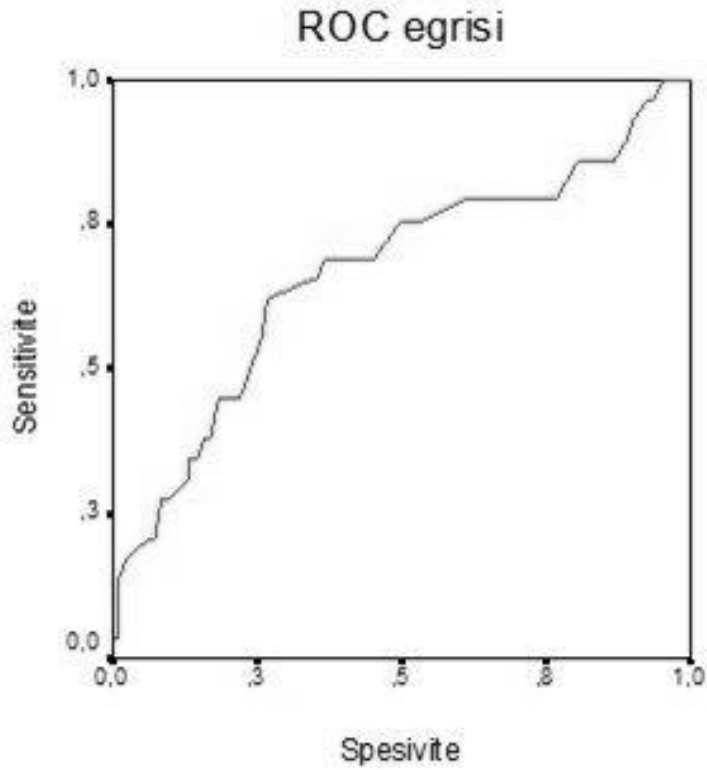
Kan Basıncı parametreleri (mmHg)	Majör kardiyak olay		p değeri
	VAR (n=29)	YOK (n=82)	
Sistolik KB	113±13	113±12	0,946
Diyastolik KB	69±8	70±8	0,410
Ortalama KB	84±9	85±9	0,645
Nabız Basıncı	44±9	43±7	0,468

KB: Kan basıncı

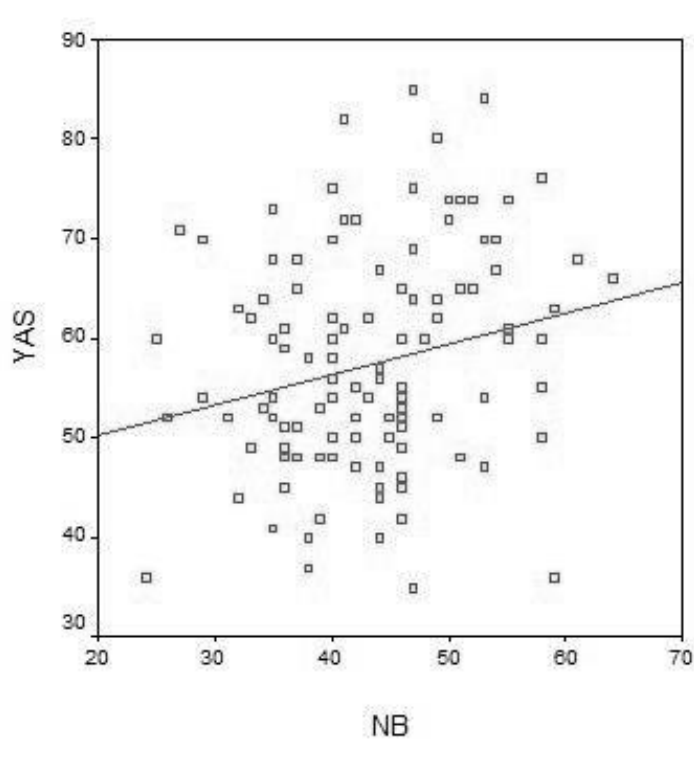
Şekil 1. Çalışmaya alınan hastaların 1 aylık klinik son noktaları



Şekil 2. Yaş ile majör kardiyak son noktalar arasındaki ilişki için ROC eğrisi



Şekil 3. Nabız basıncı ile yaş arasındaki pozitif korelasyon.



RESEARCH ARTICLE / ARAŞTIRMA MAKALESİ*

Hipertansif Hastalarda Olmesartan'ın Sol Ventrikül Hipertrofisi Üzerine Etkisi

Effect of Olmesartan on Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients

Selim Kul¹, Ramazan Akdemir², Sinan Şahin¹, Ali Rıza Akyüz¹, Turhan Turan¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D, Sakarya, Türkiye

ORCID

Selim KUL: <https://orcid.org/0000-0001-8329-4603>

Ramazan Akdemir: <https://orcid.org/0000-0002-2262-3087>

Sinan Şahin: <https://orcid.org/0000-0002-3687-0580>

Ali Rıza Akyüz: <https://orcid.org/0000-0003-3327-7850>

Turhan Turan: <https://orcid.org/0000-0002-7872-2236>

Geliş Tarihi / Received: 22.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.06.2020

*Corresponding Author: Selim Kul,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

Telephone: 05326741632

Email: selimkul@gmail.com

***14. Uluslararası Kardiyoloji ve Kalp Damar Cerrahisinde yenilikler kongresinde sözlü sunum olarak sunulmuştur.**

Özet

Amaç: Antihipertansif tedavi ile sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gerilemesi saptanması kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkilidir. Angiotensin reseptör blokerleri (ARB) hipertansiyona bağlı SVH' ni geriletmede etkili ajanlardır. Biz çalışmamızda olmesartan'ın SVH üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmamıza SVH olan hipertansif hastaları dahil ettik. Çalışmaya 16 olmesartan 20

mgr/gün ve 16 atenolol 50 mgr/gün alan hasta dahil edildi. Ekokardiyografi tüm hastalara başlangıçta, 1. ve 6. ayda uygulandı. Sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) Devereux formülü ile hesaplandı.

Bulgular: Olmesartan grubunda başlangıç SVKİ 127,7 ± 21,8 gr/m², birinci ayda 124,2 ± 19,7 gr/m² ve altıncı ayda 107,3 ± 17,2 gr/m² olarak bulundu. Atenolol grubunda başlangıç SVKİ 128,7 ± 24,2 gr/m², birinci ayda 128,3 ± 24,2 gr/m² ve altıncı ayda 123,1 ± 22,7 gr/m² olarak bulundu. Her iki grup

SVKİ değerleri arasında başlangıçta anlamlı fark yoktu. 1. aydaki iki grup SVKİ' i değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 6. aydaki SVKİ arasında olmesartan lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p= 0,034).

Sonuç: İki grup arasında SVKİ'leri 6.ay sonunda olmesartan alan grupta anlamlı olarak daha fazla

geriledi. Olmesartan grubundaki SVKİ deki azalmanın kan basıncı düşürmesinin yanında ARB'lerin moleküler etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Sol ventrikül hipertrofisi, Sol ventrikül kütle indeksi, olmesartan, atenolol

Abstract

Objective: Detection of left ventricular hypertrophy (LVH) regression with antihypertensive treatment in hypertensive patients is associated with decreased risk of cardiovascular disease. Angiotensin receptor blockers (ARBs) reduces left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. In this study, we aimed to investigate the effect of olmesartan on LVH in hypertensive patients.

Method: In this study we enrolled hypertensive patients whom have LVH. 16 patients received olmesartan 20 mgr/day and 16 patients received atenolol 50 mgr/day. Echocardiography was performed at the begining and in the first and sixth month. Left ventricular mass index (LVMI) were calculated using Devereux Formula.

Results: In the olmesartan group, initial left ventricular mass index (LVMI) was 127.7 ± 21.8 g / m², 124.2 ± 19.7 g / m² in the first month and 107.3 ± 17.2 g / m² in the sixth month. The initial LVMI in the atenolol group was 128.7 ± 24.2 g / m², 128.3 ± 24.2 g / m² in the first month and 123.1 ± 22.7 g / m² in the sixth month. There was no significant difference between LVMI in both groups at baseline and at 1 month. LVMI regressed more in the group receiving olmesartan in the sixth month (p= 0,034).

Conclusion: LVMI regressed significantly in the group receiving olmesartan at the end of the 6th month. The decrease in LVMI in Olmesartan group suggests that ARBs have molecular effect besides blood pressure decrease.

Key Words: Hypertension, Left ventricle hypertrophy, Left ventricle mass index, olmesartan, atenolol

Giriş

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) hipertansif hastalarda görülen hedef organ hasarının çok sık görülen bir formudur (1). Hipertansif hastalarda SVH varlığı artmış konjestif kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm, anjina pektoris veya akut myokard infarktüsü ile ilişkilidir (2). Antihipertansif tedavi ile SVH gerilemesi saptanması kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkilidir (3-9).

Sol ventrikül hipertrofisinde gerilemenin bazı ilaç gruplarında daha fazla olduğu bilinmektedir. Renin anjiotensin aldosteron sistemi (RAS) reseptör inhibitörleri SVH'ni



azaltmakta etkili ajanlardır (10-13). Beta blokerlerin ise bu etkisi RAS blokerlerine göre daha azdır (15). Olmesartan'ın SVH üzerine etkisi ise henüz çalışılmamıştır. Olmesartanın diğer anjiyotensin reseptör blokerlerinden farkı anjiotensin 1 reseptörüne sıkı ve uzun süre bağlı kalmasıdır (14). Çalışmamızın amacı olmesartanın hipertansif hastalarda SVH üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Method:

Hastalar:

Bu prospektif, randomize çalışmaya, esansiyel hipertansiyon tanısı konmuş, transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi saptanan (erkeklerde SVKİ > 131 gr/m² ve kadınlarda >100 gr/m²) ve herhangi bir antihipertansif tedavi almayan toplam 32 hasta dahil edildi. Sekonder hipertansiyonu olan hastalar, orta-ileri kalp kapak hastalığı ve protez kalp kapağı olanlar, koroner arter hastalığı öyküsü olanlar, geçirilmiş geçici iskemik atak veya serebrovasküler hastalığı olanlar, periferik arter hastalığı olanlar, konjenital kalp hastalığı olanlar, diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği olanlar ile verilen antihipertansif tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlanamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Takip edilen tüm prosedürler, insan deneyleri (kurumsal ve ulusal) konusundaki sorumlu komitenin etik standartlarına ve 2000 yılında revize edildiği üzere 1975 tarihli Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Bilgilendirilmiş onamlar tüm katılımcılardan sözlü ve yazılı olarak alınmıştır. Trabzon Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından çalışma onaylanmıştır.

Çalışma dizaynı ve protokolü

Hastalar 20 mg / gün olmesartan ve 50 mg / gün atenolol almak üzere iki gruba randomize edildi ve 6 ay boyunca takip edildi. Çalışmaya alındıktan sonra Atenolol 50 mgr yada olmesartan 20 mgr ile kan basıncı regüle olmayan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma 32 hastayla (olmesartan grubu, n = 16, 8 kadın, ortalama yaş 58.6 yıl) (atenolol grubu, n = 16, 9 kadın, ortalama yaş 63.6 yıl) tamamlandı. İlaçlar hastalar tarafından iyi tolere edildi ve hiçbir yan etki gözlenmedi. Çalışmaya başlamadan önce tüm hastalara tuz tüketimini azaltma, kilo verilmesi, düzenli fiziksel egzersiz yapma ve lif açısından zengin bir diyet (sebze ve



meyve), doymuş yağ ve toplam lipit bakımından düşük beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri bildirildi. Ayrıca ek olarak bu değişiklikler hakkında öğretici broşürler verildi.

Kan Basıncı Ölçümü

Hastaların klinik ve demografik değerlendirmeleri, ekokardiyografik ve kan basıncı ölçümleri, sabahları bir odada bir araştırmacı tarafından yapıldı. Kan basıncı ölçümleri klavuzlara uygun şekilde yapıldı. Üç ölçümün ortalaması $\geq 140/90$ mm/Hg olan hastalar çalışmaya alındı.

Ekokardiyografik değerlendirme:

Hastalara çalışma öncesi, tedavinin birinci ve altıncı ayında ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Standart ekokardiyografik teknik Esoate My Lab 50 cv ekokardiyografi cihazı (Esaote, Genova, ITALY) ile uygulandı. Ölçümler standart yöntemlere uygun olarak yapıldı ve üç kalp döngüsünün ortalaması olarak rapor edildi. Sol ventrikül (SV) boyutları ve duvar kalınlığı parasternal uzun eksen, ventrikülün uzun eksenine dik olan mitral kapak uçlarının hemen ötesine yerleştirilmiş bir M modu imleci ile elde edildi. Sol ventrikül diyastolik çapı ve endstolik çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikülün arka duvarı kalınlığı ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson metoduna göre hesaplandı.

Sol Ventrikül Kitle İndeksi Hesaplaması:

Hastaların sol ventrikül kitleleri ve sol ventrikül kitle indeksi Devereux ve Reichek' in geliştirdiği ekokardiyografik parametrelere dayanan ve yaygın olarak kullanılan formül ile gram olarak belirlendi. Yine hastaların boy ve kiloları alınarak vücut yüzey alanları hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksleri hesaplandı. **$SVK (gr) = 0,8 \times (1,04 [SVDS\checkmark + PDK + IVSk]^3 - [SVDS\checkmark]^3) + 0,6$** formülüyle hesaplandı. (SVK: Sol ventrikül kütlesi, IVSk: İnterventriküler septum kalınlığı, SVDç: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, PDK: Posterior duvar kalınlığı, 1,04 : Myocardın özgül ağırlığı, 0,8 : Düzeltme faktörüdür). Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır. **$SVKİ (gr/m^2) = SV \text{ kas kitlesi} / VYA$** ile hesaplandı (SVKİ : Sol ventrikül kitle indeksi, SV: Sol ventrikül, VYA: Vücut yüzey alanı (m²)).



İstatistiksel Analiz

Bütün veriler SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak değerlendirildi. Parametrik veriler ortalama ve standart sapma, parametrik olmayan veriler ise ortanca ve değişim olarak verildi. Kategorik değişkenler % olarak gösterildi. Tedavi öncesi ve sonrası değişkenlerin karşılaştırılmasında “ Paire Sample T test “ kullanıldı.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların başlangıç klinik ve demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. İlaçların ekokardiyografik parametreler üzerindeki etkileri tablo 2’de gösterilmektedir. İki grup başlangıç interventriküler septum kalınlıkları benzerdi. Birinci ayda iki grup arasında fark yokken altıncı ayda olmesartan alan grupta atenolol alan gruba göre interventriküler septum kalınlığı istatistiksel olarak daha azdı ($p= 0,001$). Her iki grup başlangıç posterior duvar kalınlıkları benzerdi. Birinci ayda her iki grup arasında anlamlı fark yokken, altıncı ayda olmesartan alan grupta atenolol alan gruba göre istatistiksel olarak posterior duvar kalınlığı daha azdı ($p= 0,023$).

Olmesartan grubunda başlangıç SVKİ $127,7 \pm 21,8 \text{ gr/m}^2$, birinci ayda $124,2 \pm 19,7 \text{ gr/m}^2$ ve altıncı ayda $107,3 \pm 17,2 \text{ gr/m}^2$ olarak bulundu. Atenolol grubunda başlangıç SVKİ $128,7 \pm 24,2 \text{ gr/m}^2$, birinci ayda $128,3 \pm 24,2 \text{ gr/m}^2$ ve altıncı ayda $123,1 \pm 22,7 \text{ gr/m}^2$ olarak belirlendi. Her iki grup SVKİ değerleri arasında başlangıçta anlamlı fark yoktu. 1. aydaki iki grup SVKİ’ i değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. 6. aydaki SVKİ arasında olmesartan lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p= 0,034$).

Tartışma

Bu çalışmada, yeni tanı konan HT olanlarda antihipertansif olarak iki farklı ajan olan atenolol ve olmesartan'ın, SVH üzerine olan etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızın sonucunda olmesartan grubunda SVKİ’ de atenolole göre altıncı ayda anlamlı gerileme saptadık.

Yapılan birkaç çalışmada losartanın LVH ve SVKİ geriletliği gösterildi ¹⁶⁻²². LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) çalışmasında EKG’lerinde



SVH kanıtı olan hipertansif hastalarda losartan ve atenolol karşılaştırılmıştır. Sonuçta losartan grubunda atenolole göre SVH'de anlamlı olarak daha fazla regresyon saptanmıştır.²³

Randomize çift kör bir çalışmada SVH olan hipertansif hastalara 80 mg/gün valsartan veya 50 mgr/ gün atenolol 8 aydan fazla verildi. 8 aylık valsartan tedavisi alan (n= 29) grupta SVH' da önemli gerileme, SV kitle indeksinde 21 gr/m² anlamlı azalma sağlandı. Karşılaştırılan atenolol grubunda (n= 29) 10 gr/m² altında azalma oldu. ²⁴ Malmgmist ve arkadaşları SVH olan hipertansif hastalarda irbesartan ve atenolol tedavisini 12 ay boyunca alan hastaları karşılaştırdı.²⁵ Hastalar irbesartan 150 mgr/gün (n=57), atenolol 50 mgr/gün (n=58) olmak üzere çift kör randomize edildi. Atenolol grubunda antihipertansif etki (nabız basıncı olarak) ve SVKİ azalması arasında bir bağlantı olmamasına rağmen, irbesartan grubunda nabız basıncı değişikliği ile SVKİ arasında korelasyon vardı (p=.0007). Böylece iki tedavide kan basıncında benzer azalmalar görülse de SVH atenolol tedavisi ile karşılaştırıldığında irbesartan tedavisi ile daha büyük ölçüde geriledi.

Kandesartan ile yapılan bir çalışma esansiyel hipertansif hastalarda SV kitle indeksindeki tedavi etkisini açıkladı. 10 hasta 8 ile 12 hafta boyunca 2 ile 8 mgr kandesartan cilexetil aldı ve SV kitle indeksinde çalışmanın sonunda önemli bir azalma olduğunu kaydetti (MRI; p= 0,484; elektrokardiyografi: p=0,316). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kandesartanın kardiyak hipertrofiyi geriletmede önemli olduğu ileri sürüldü.²⁶

Bizim çalışmamızda olmesartan 20 mgr/gün alan 16 hasta ve atenolol 50 mgr/gün alan 16 hasta karşılaştırıldı. Başlangıç SVKİ değerleri iki grupta birbirine yakındı. İki grup arasında birinci ayda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ve tedavinin altıncı ayında olmesartan alan hastaların SVKİ 107,3 ± 17,2 idi. Atenolol grubunda ise 123,1 ± 22,7 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,034) ve losartan, valsartan ve kandesartan ile yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Olmesartan ile saptanan SVKİ'deki 6. Aydaki anlamlı fark septum ve posterior duvar kalınlığındaki gerilemede de saptandı. Olmesartan ile atenolole kıyasla altıncı aydaki septum ve arka duvar kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ve diğer ARB ile yapılan çalışmaları desteklemekteydi.

ARB'lerin sol ventrikül hipertrosini geriletici etkisinin antihipertansif etkilerinden bağımsız olduğu artık bilinmektedir. SVH patogenezinde çeşitli faktörler rol almaktadır. Bizim çalışmamızda olmesartanın, atenoloden SVH geriletici etkisinin fazla olmasının nedeni muhtemelen anjiotensin II' nin SVH patogenezindeki rolüyle açıklanabilir. Anjiotensin II, aldosteron salınımına ve aldesteron da sodyum tutulumuna neden olarak hipertansiyon



patogenezinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca yine anjiotensin II fibroblast proliferasyonu ve oluşturduğu oksijen radikalleriyle damar zedelenmesinde rol alır. Anjiotensin II uyardığı büyüme faktörleri aracılığıyla SVH ve ateroskleroz patogenezinde önemli role sahiptir. Anjiotensin II' nin SVH patogenezindeki bu rolünü düşünecek olursak ACE ve ARB' lerle kan basıncından bağımsız SVH gerilemesinde etkin olmaları beklenen bir etkidir. Bu etki muhtemelen grup etkisidir ve yapılan çalışmalarda valsartan, irbesartan ve kandesartan ile de izlenmiştir. Bizim çalışmamızda 6. aydaki sol ventrikül duvar kalınlıkları ve SVKİ' deki olmesartan lehine olan gerileme bu bilgileri destekler niteliktedir. Çalışmamızda olmesartanın diğer ARB ler gibi LVH ve SVKİ geriletmediği gösterildi.

Sonuç

SVH saptanan hipertansif hastalarda olmesartan ile atenolol karşılaştırdığımız çalışmamızın sonucunda; olmesartan alan grupta tedavinin 6. ayındaki septum ve posterior duvar kalınlığı atenolol grubuna göre daha fazla geriledi. İki grup arasında SVKİ'leri 6.ay sonunda olmesartan alan grupta anlamlı olarak daha fazla geriledi. Olmesartan grubundaki SVKİ deki azalmanın kan basıncı düşürmesinin yanında ARB' lerin moleküler etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1: Hastaların başlangıç özellikleri

Değişkenler	Olmesartan n= 16	Atenolol n= 16	P
Yaş	58,6 ± 8,3	63,6 ± 9,6	0,067
Erkek n, %	8	7	0,723
Sistolik Kan basıncı	162,6 ± 12,4	161,8 ± 15,1	0,87
Diastolik Kan basıncı	98,6 ± 10,4	91,9 ± 7,9	0,047
SVEF	% 61,2 ± 2,9	% 60,8 ± 5,0	0,72
IVSK	14,6 ± 1,8	14,4 ± 1,1	0,72
PDK	14,5 ± 1,9	14,0 ± 0,9	0,31
SVK	250,7 ± 50,2	242,5 ± 50,2	0,64
SVKİ	127,7 ± 21,8	128,7 ± 24,2	0,93

SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVSK; İnterventriküler septum kalınlığı, PDK; Posterior duvar kalınlığı, SVK; Sol ventrikül kitlesi,SVKİ; Sol ventrikül kitle indexi

Tablo 2: Tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler

Değişkenler	Olmesartan n= 16	Atenolol n= 16	P
IVSK 0.ay	14,6 ± 1,8	14,4 ± 1,1	0,72
IVSK 1. ay	14,3 ± 1,8	14,3 ± 1,1	0,89
IVSK 6.ay	13,0 ± 1,6	14,0 ± 1,1	<0,001
PDK 0,ay	14,5 ± 1,9	14,0 ± 0,9	0,31
PDK 1. ay	14,3 ± 1,6	13,9 ± 0,9	0,44
PDK 6.ay	13,0 ± 1,6	13,6 ± 0,8	0,023
SVK 0.ay	250,7 ± 50,2	242,5 ± 50,2	0,64
SVK 1.ay	244,0 ± 46,2	241,7 ± 50,2	0,89
SVK 6.ay	210,4 ± 40,7	232,0 ± 47,1	0,17
SVKİ 0.ay	127,7 ± 21,8	128,7 ± 24,2	0,93
SVKİ 1.ay	124,2 ± 19,7	128,3 ± 24,2	0,6
SVKİ 6.ay	107,3 ± 17,2	123,1 ± 22,7	0,034
VKİ	28,62 ± 4,14	28,25 ± 4,61	0,811

SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVSK; İnterventriküler septum kalınlığı, PDK; Posterior duvar kalınlığı, SVK; Sol ventrikül kitlesi,SVKİ; Sol ventrikül kitle indexi

Kaynaklar

1. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
3. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
4. Okin PM, Devereaux RB, Julius J et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The LIFE Study. *Circulation* 2003;108:684-90.
5. Okin PM, Devereaux RB, Julius J et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292:2343-9.
6. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003;16:895-9.
7. Mathew J, Sleight P, Lonn E et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-21.
8. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C et al. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the Cardiovascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004;44:61-6.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
10. Klingbeil AV, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-6.
11. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002;20:2293-300.
12. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive (LIFE) Study. *Circulation* 2004;110:1456-62.
13. Malmqvist K, Kahan T, Edner M et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001;19:1167-76.
14. Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Beroccatelli A, Gattobigio R, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future event or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 2007;22:329-34.
15. Redon J, Fabia MJ. Efficacy in angiotensin receptor blockade: a comparative review of data with olmesartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009;10(3):147-56.



16. Lukman LF, Berk LS, Tan LG, Tan SA: Losartan regresses left Ventricular hypertrophy and improves ejection fraction in hypertensive diabetic patients. *Chest* 1996;110(suppl):109S.
17. Bignotti M, Ameti L, Barberi D, et al: Effects of chronic treatment With the angiotensin II antagonist losartan on leftventricular anatomy and function and microalbuminuria in hypertensives(abst). *J Hypertens* 1997;15(suppl4):S128.
18. Paraskeupoulou E, Serpentis I, Stud M, Tsingkas D: The effect of Antihypertensive treatment with an antagonist of angiotensin II on the Structural characteristics of the leftventricle(abst).
19. Himmelman A, Svensson A, Dahlof B, Bergbrant A, Hansson L: Losartan in essential hypertension: effects on blood pressure and left Ventricular mass. *High Blood Press* 1995;4:242–248.
20. Villatico-Campbell S, Rizzo V, DiMaio F, et al: Antihypertensive Therapy with losartan and fosinopril: efficacy in leftventricular Hypertrophy regression (abst). *Am J Hypertens* 1998;11:125A.
21. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, et al: The effectiveness and Tolerability of losartan and effect on leftventricular mass in patients With essential hypertension. *Cardiologia* 1998;43:53–59.
22. Tedesco MA, Ratti G, Aquino D, et al: Effects of losartan on Hypertension and leftventricular mass: a long-term study. *J Hum Hypertens* 1998;12:505–510.
23. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
24. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N : Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998;98:2037–2042.
25. Malmqvist K, Edner M, Kahan T, Nys M, Triscari J, Osbakken MO: Correlation of left ventricular hypertrophy and pulse pressure after 48 weeks of therapy with irbesartan and atenolol. *Circulation* 1998; 98(suppl I):I-2914–I-2915.
26. Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, et al: Three-month effects of Candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:469–474.