

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 17 Sayı 2 2020
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in- Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. M.Ali EREN

Doç.Dr. M.Emre ERKUŞ

Doç. Dr. Feridun AKKAFA

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Dr. Öğr. Üyesi Evren
BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil
KAZANASMAZ

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi – HARRAN UNIV TIP FAK DERG
Journal of Harran University Medical Faculty – J HARRAN UNIV MED FAC

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Mustafa DENİZ

ISSN 1304-9623

e- ISSN 1309-4025

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

BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Doç. Dr. Feridun AKKAFA
Doç.Dr. M.Emre ERKUŞ
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

YAYIN KURULU

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

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

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

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Dr.Öğr.Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Şanlıurfa

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

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

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

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

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

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atıf Dizini

Yazarlara Açıklama

Dergi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergimize yazı hazırlarken lütfen aşağıdaki açıklamaları okuyunuz. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan, klinik ve deneysel çalışmaları, editöryal yazıları, klinik olgu bildirimlerini, teknik ve eğitici derlemelerini, tıp konusundaki son gelişmeler ile orijinal görüntüleri, görüntülü hastalık tanımlama sorularını ve editöre mektupları yayınlar.

Yayına kabul edilme, editöryal komite ile en az iki hakem kararı ile alınır. Yayına kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı dergiye aittir. Bu hak özel düzenlenmiş yayın hakkı devir formu ile bütün yazarların imzası ile tespit edilir. Dergi yılda 3 kez yayınlanır. Derginin yayın dili Türkçe ve/veya İngilizcedir. Gönderilerin yazılar daha önce herhangi bir dergide yayınlanmamış ve orijinal olmalıdır (Bilimsel kongrelerde sunulan sözlü bildiri ve posterler bildirme kaydı ile hariçtir). Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (etik, bilimsel, yasal vb.) yazarlara aittir. Yayına kabul edilmeyen yazılar ve her türlü ekler (fotoğraf, tablo, şekil ve disket vb.) iade edilmeyecektir. Yazım kurallarına uygun olarak hazırlanmamış olan yazıların incelenmeye alınıp alınmaması yayın Kurulu'nun insiyatifindedir.

YAZIM KURALLARI

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

Tüm yazılar

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

Yazarların Open Researcher and Contributor ID ([ORCID ID](#)) bilgilerini makale gönderilme aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir.

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

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

*Özet, referanslar, tablo, şekil ve alt yazılar hariç

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

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

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

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

2- TAM METİN

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

a) Özetler

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

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

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

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

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

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

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

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

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

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

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

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

c) Kaynaklar

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

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

Dergilerdeki yazılar

Türkiye'de yayımlanan dergilerin adları (indekslenenler hariç) tam olarak yazılmalıdır.

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işıkan UE. Tibia kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3),160-170.

Koyuncu I, Gonel A, Kocyigit A, Temiz E, Durgun M, Supuran CT. Selective inhibition of carbonic anhydrase-IX by sulphonamide derivatives induces pH and reactive oxygen species-mediated apoptosis in cervical cancer HeLa cells. J Enzyme Inhib Med Chem. 2018; 33(1):1137-49.

Ek sayı (Supplement);

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

Henüz yayınlanmamış online makale;

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

Kitaplar;

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

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

Kitaptan Bölüm:

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

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

İnternet makalesi

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

Web sitesi;

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

Tez;

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

d) Açıklamalar

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

e) Tablolar

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

şeklinde ardışık numara verilmiş olmalı ve Roma rakamları kullanılmamalıdır.

f) Şekil ve Resimler

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

YAYIN ETİĞİNE UYUM

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

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

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

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

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

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

SON KONTROL

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

Instructions to Authors

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

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

WRITING INSTRUCTIONS

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

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

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

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

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

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

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

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

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

Abstracts

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

Text

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

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

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

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

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

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

References

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

Journal references:

- 1) Kocakuşak A, Yücel A.F, Arıkan S. Karına nafiz delici-kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006; 13(3): 90-96.
- 2) Goldstein PJ. The drugs/violence nexus: A tripartite conceptual framework. J Drug Issues 1985; 15(4): 493-506.

Book references:

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

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

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

Tables

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

Figures and Illustrations

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

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

ETHICAL CONSIDERATIONS

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

REVISION AFTER REFEREE REPORT

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

FINAL CHECKING

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

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

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

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

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

1. Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın orijinal olduğunu; eşzamanlı olarak herhangi bir başka dergiye değerlendirilmek üzere sunulmadığını; daha önce yayınlanmadığını, gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkımızı, yazı yayına kabul edildiği takdirde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devrettiğimizi kabul ederiz,
2. Yayın hakları yazının sınırsız olarak basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikrofilm, elektronik form (offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır.
3. Ben (biz) makale ile ilgili herhangi bir konuda ortaya çıkabilecek herhangi bir çıkar çatışması veya ilişkisi olduğu durumlarda, makale yayınlanmadan önce Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi editörünü bilgilendirmeyi taahhüt ediyorum(z). Bu ilişki ilaç firmaları, biyomedikal alet üreticileri veya ürün veya hizmetleri makalede geçen konular ile ilgili olabilecek veya çalışmayı destekleyen diğer kuruluşları kapsamaktadır.
4. Yazar(lar) makaleyi herhangi bir dağıtım amacı ile herhangi bir şekilde çoğaltmak istediğinde Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nden izin almak zorundadır.

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

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

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

Article Title

Manuscript Number:

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

1. This manuscript submitted for publication in the Journal of Harran University Medical Faculty is original; has not previously been published elsewhere nor is it under review by any other journal; and agree to transfer all copyright ownership to the "Journal of Harran University Medical Faculty" effective upon acceptance of the manuscript for publication with all necessary revisions.
2. The copyright covers unlimited rights to publish, reproduce and distribute the article in any form of reproduction including microfilm electronic form (online, offline) and any other forms.
3. We grant to inform the editor of the Journal of Harran University Medical Faculty about real or apparent conflict(s) of interest that may have a direct bearing on the subject matter of the article before the article is published. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers or other corporation whose products or services may be related to the subject matter of the article or who have sponsored the study.
4. Author(s) must obtain permission from the Journal of Harran University Medical Faculty to reproduce the article in any medium for distribution purposes.

Author Name Surname	Sign	Date
---------------------	------	------

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

İçindekiler / Index

Cilt 17, Sayı 2, 2020
Vol Issue

Araştırma Makalesi / Research Article

1. Deneysel Dalak Yaralanması Yapılan Ratlarda Hemostatik Ajanların Etkinliğinin Karşılaştırılması
Comparison of the Effects of Hemostatic Agents in Experimental Splenic Injuries in Rat Models
Sayfa/Page: 161-166
Mustafa ALİMOĞULLARI, Gökhan AKKURT
2. Otonom Sinir Sistemi Aktivitesinin Premenstrual Sendromla İlişkisi
Relationship of Autonomic Nervous System Activity with Premenstrual Syndrome
Sayfa/Page: 167-171
Tuba ÖZGÖÇER, Cihat UÇAR, Sedat YILDIZ
3. Sepsisli Hastaların Hemodinamik Destek İhtiyacı
The Need for Hemodynamic Support of Patients with Sepsis
Sayfa/Page: 172-176
Esra ÇAKIR, Ahmet BİNDAL, Pakize ÖZÇİFTÇİ YILMAZ, Cihangir DOĞU, Işıl ÖZKOÇAK TURAN
4. Kalp Kapakları Bize ne Diyor?
What Do The Heart Valves Tell Us?
Sayfa/Page: 177-181
Sezen KOÇARSLAN, Aydemir KOÇARSLAN, Mehmet KİRİŞÇİ, Erdinç EROĞLU, Mehmet ACIPAYAM, Alptekin YASIM
5. Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Servisinde Tedavi Edilen Çocuk ve Ergenlerin Tanıları ve Sosyodemografik Özellikleri
The Diagnoses and Sociodemographic Characteristics of Children and Adolescents Treated in a University Hospital Psychiatry Inpatient Service
Sayfa/Page: 182-188
Hamza AYAYDIN
6. Karbon Tetraklorürün Neden Olduğu Akciğer Hasarında L-Karnitin Antiapoptotik ve Histopatolojik Değişiklikler Üzerindeki Rolü
The Role of L-Carnitine in Antiapoptotic and Histopathological Changes in Lung Injury Induced by Carbon Tetrachloride
Sayfa/Page: 189-194
Ayşegül Burçin YILDIRIM, Derya KARABULUT
7. 1975-2018 Yılları Arasındaki Mesane Kanseri Yayınlarının Bibliyometrik Analizi
Bibliometric Analysis of the Bladder Cancer Publications Between 1975-2018
Sayfa/Page: 195-200
Mustafa SUNGUR, Selahattin CALISKAN, Utku LOKMAN, Coskun KAYA, Aykut Buğra ŞENTÜRK, Cemil AYDIN
8. Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası: 2 Yıllık Tek Merkez Deneyimi
Henoch-Schönlein Purpura in Children: 2 Years of Single Center Experience
Sayfa/Page: 201-206
Mehtap AKBALIK KARA, Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ, M BUYUKCELİK, Ayşe BALAT
9. Altı Sigma ile Biyokimya Testlerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Biochemistry Tests with Six Sigma
Sayfa/Page: 207-210
Arzu KÖSEM, Sevilay SEZER, Canan TOPCUOĞLU, Turan TURHAN
10. Behçet Hastalarında Metilglioksal, İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri ve Prolidaz Aktivitesinin Araştırılması
Investigation of Methylglyoxal, Ischemia-Modified Albumin Levels and Prolidase Activity in Behcet's Patients
Sayfa/Page: 211-217
Duygu ERYAVUZ ONMAZ, Abdullah SİVRİKAYA, Sedat ABUSOĞLU, Sema YILMAZ, Gülsüm ABUŞOĞLU, Lütfiye TUTKUN, Ali UNLU

11. Tip 1 Diyabetli Hastalarda Mikroalbuminüri ve 24 Saatlik Kan Basıncı Monitörizasyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
Relationship Between Microalbuminuria and 24-hour Blood Pressure Monitoring in Patients with Type 1 Diabetes
Sayfa/Page; 218-222
Mehtap ÇELAKIL
12. Gecikmiş İnfantil Hipertrofik Pilor Stenozu: Ultrasonografi Parametrelerinin Yaşa Göre Dağılımı
Delayed Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: Age Distribution by Ultrasonography Parameters
Sayfa/Page; 223-227
Mehmet TAHTABAŞI, Mehmet KOLU, Mustafa Erman DÖRTERLER
13. Atopik Astımlı Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ile Mültecilerin Deri Prick Test Sonuçlarının Karşılaştırılması
The Comparison of Skin Prick Test Results of the Refugees with the Citizens of the Republic of Turkey with Atopic Asthma
Sayfa/Page; 228-232
Şerif KURTULUŞ, Doktora Remziye CAN, Zafer SAK
14. Dış Kulak Yolunda Yabancı Cisim Olan Vakaların Değerlendirilmesi /
Evaluation of Patients with External Auditory Canal Foreign Bodies
Sayfa/Page; 233-237
Buğra SUBAŞI
15. Şanlıurfa Popülasyonunda Maksiller Sinüs Septa Morfoloji ve İnsidansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
Retrospective Evaluation of The Maxillary Sinus Septa Morphology and It's Incidence in the Şanlıurfa Population
Sayfa/Page; 238-241
Halil İbrahim DURMUŞ
16. Kalp Hızı Değişkenliği, Müteakip Gece Uyku Parametreleri ve Kortizol Uyanma Yanıtı ile İlişkili Değildi
Heart Rate Variability was not Associated with Subsequent Night Sleep Parameters and Cortisol Awakening Response
Sayfa/Page; 242-246
Cihat UÇAR, Tuba ÖZGÖÇER, Sedat YILDIZ
17. Mortalite Gelişen Perinatal Asfiksi Olguların Retrospektif İncelenmesi
Retrospective Study of the Perinatal Asphyctic Cases That Developed Mortality
Sayfa/Page; 247-250
Abit DEMİR, Halil DOLAP, Nurgül ATAŞ, Yasin ÖZCAN, Müsiüm TOPTAN
18. COVID 19 Pandemisinde Görevli Acil Servis Çalışanlarının Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi
Determining the Anxiety Levels of Emergency Service Employees' Working During The Covid-19 Pandemic
Sayfa/Page; 251-255
Suzan HAVLIOĞLU, Uzm. Dr. Hüseyin Avni DEMİR
19. Sünnet Komplikasyonları: Sekiz yıllık deneyimimiz
Circumcision Complications: Our Eight-Year Experience
Sayfa/Page; 256-260
Mustafa Erman DÖRTERLER
20. Acil Serviste Minör Pediatrik Kafa Travmasında Hematolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi
Evaluation of the Clinical Significance of Hematological Markers in Pediatric Patients Presenting to the Emergency Department with Minor Head Trauma
Sayfa/Page; 261-265
Hasan BÜYÜKASLAN, Ahmet GÜZELÇİÇEK, İbrahim YASAK
21. Dialil Disülfid ve Dialil Trisülfid'in İnsan Prostat Kanseri Hücreleri Üzerine Sitotoksik, Genotoksik ve Apoptotik Etkileri
Cytotoxic, Genotoxic and Apoptotic Effects of Diallyl Disulfide and Diallyl Trisulfide on Human Prostate Cancer Cells
Sayfa/Page; 266-277
Eray Metin GÜLER, Hatice HİRA, Hümeysra KALELİ, Abdurrahim KOÇYİĞİT
22. Parotis Kitlelerinde Klinik Deneyimimiz: Kitle Boyutu ile İnce İğne Biyopsi Sonuçları Arasındaki İlişki/
Our Clinical Experiences in Parotid Masses: The Relationship Between the Size of Parotid Masses and the Results of Fine Needle Aspiration Biopsy
Sayfa/Page; 278-282
Kadir ÖZDAMAR, Alper ŞEN, Yavuz GÜLER, Bilge CÜCE
23. Obez hastalarda P dalga süresinin uzamasının asendan aort dilatasyonu ile ilişkisi
The Association of The Prolongation Of P-Wave Duration With Ascending Aortic Dilatation In Obese Patients
Sayfa/Page; 283-288
Mustafa DOĞDUŞ, İlhan KOYUNCU, Mustafa YENERÇAĞ

24. Radikal Prostatektomide Eksize Edilen Anterior Prostatik Yağ Dokuda Lenf Nodu Metastazını Predikte Eden Faktörler
Predicting Factors for Lymph Node Metastasis in Anterior Prostatic Fat Tissue Excised During Radical Prostatectomy
Sayfa/Page; 289-293
Fatih AKKAŞ, Yavuz Onur DANACIOĞLU, Mustafa YENİCE, Kamil Gökhan ŞEKER, Selçuk ŞAHİN
25. Peptik Ülser Perforasyonunda Trombosit Endekslerinin Mortalite Üzerine Etkisi Var mı?
Do Platelet Indices Have an Effect On Mortality in Peptic Ulcer Perforation?
Sayfa/Page; 294-296
Osman BARDAKÇI, Faik TATLI, Abdullah ÖZGÖNÜL, Mehmet YILMAZ, Ali UZUNKÖY
26. Çoğul İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Pulsed-Field Gel Elektroferezis İle Klonal İlişkinin Araştırılması
The Investigation of Clonal Relationship Among Multiple Drug Resistant Acinetobacter baumannii Isolates with Pulsed-Field Gel Electrophoresis
Sayfa/Page; 297-305
Mehmet Reşat CEYLAN, Mustafa KARAHOCA, Alper KARAGÖZ, Aytekin ÇIKMAN, Rıza DURMAZ
27. Pentilentetrazol Epilepsi Modelinde Racine Skorum Sistemine Yeni Bir Bakış
A New View of The Racine Scoring System in The Pentylentetrazol Epilepsy Model
Sayfa/Page; 306-310
Enes AKYÜZ
28. Malnütrisyonlu Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR Protein Düzeyinin Araştırılması
An Analysis of Free Plasma Amino Acid Profile and mTOR Protein Level in Children with Malnutrition
Sayfa/Page; 311-315
Ahmet GÜZELÇİÇEK, Muhammed ŞEYHANLI, Ataman GÖNEL, İsmail KOYUNCU, Hüseyin GÜMÜŞ, Doğan KÖSE
29. Tek Taraflı Sensorinöral İşitme Kayıplı Hastaların Odyolojik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi
Audiometric and Radiological Evaluation of Patients with Single-Sided Sensorineural Hearing Loss; Single Center Experience
Sayfa/Page; 316-321
Ahmet YÜKKALDIRAN, İmran SAN, Servet ERDEMES
30. Erişkinlerde İnvajinasyonların Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi
Evaluation of Invaginations by Multiple-Slice Computed Tomography in Adults
Sayfa/Page; 322-326
Muhammed Akif DENİZ, Zela TAŞ DENİZ

Olgu sunumu / Case Report

1. Elektrik Çarpması Sonrası Ortaya Çıkan İlk Manik Atak: Olgu Sunumu
First Manic Attack After Electric Shock: Case Report
Sayfa/Page; 327-329
Yeşim AYZAZÖZ, Mehmet ASOĞLU, Dursun ÇADIRCI

DeneySEL Dalak Yaralanması Yapılan Ratlarda Hemostatik Ajanların Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Hemostatic Agents in Experimental Splenic Injuries in Rat Models

Mustafa ALİMOĞULLARI¹ , Gökhan AKKURT¹ 

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE
2 Ankara Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Travmaya bağlı ölümlerde en sık görülen nedenlerden birisi dalak yaralanmasına bağlı kanamalardır. Çalışmamızda deneysel dalak yaralanması yapılan ratlarda; Ankaferd blood stopper (ABS®), Oksidize Selüloz (Surgicel®) ve FloSeal®'in hemostatik etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Materyal ve metod: 24 Wistar Albino Ratda grade 2 dalak laserasyonu oluşturuldu; Tüm ratlar; kontrol, ABS, Surgicel ve FloSeal kullanılan olmak üzere, her grupta rastgele 6 rat olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Dalakta grade 2 laserasyon yapıldıktan sonra kontrol grubunda spanç kompresyonu, diğer gruplarda hemostatik ajanlar kullanıldı. Gruplar arası; kanama miktarı, süresi ile preoperatif-postoperatif hematokrit (Hct) seviyeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Kanama miktarı ve süresi en az FloSeal kullanılan grupta, ardından sırayla ABS, Surgicel ve kontrol grubunda idi. Kanama miktarları sırasıyla; 0.27±0.04gr, 0.38±0.08gr, 0.63±0.09gr ve 1.0±0.2gr iken kanama süreleri sırasıyla; 65.66±10.63s, 70.16±8.13s, 214.00±17.98s ve 381.83±59.09s idi. Hemostatik ajan kullanılan grupların tümünde kanama miktarı ve süresi kontrol grubuna göre daha az saptandı ($p<0.001$). FloSeal ve ABS kullanılan gruplarda ise kanama miktarı ve süresi Surgicel'e göre anlamlı olarak azdı (kanama miktarı sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.011$, kanama süresi $p<0.001$ ve $p<0.001$). Kanama miktarı ve süresi en az FloSeal grubunda saptanmasına rağmen ABS ile kıyaslandığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (kanama miktarı $p=0.476$, süresi $p=0.842$)

Sonuç: Çalışmamızda, dalak laserasyonuna bağlı kanamalarda kullanılabilen hemostatik ürünlerin, kanamayı durdurmada kontrol grubuna göre çok daha etkin olduğu görüldü. Hemostatik ajanlardan FloSeal başta olmak üzere, ABS'nin de Surgicel'e göre daha etkin bir şekilde hemostazı sağladığı ve kanama miktarını azalttığı da gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Ankaferd, Dalak, FloSeal, Hemostaz, Oksidize selüloz

Abstract

Background: One of the most common causes of trauma related deaths is hemorrhage due to splenic injury. The aim of the study was to compare the effects of hemostatic activities of Ankaferd blood stopper (ABS®), Oxidized Cellulose (Surgicel®) and FloSeal® in rats with experimental splenic injuries.

Materials and Methods: In this study we used twenty-four female Wistar Albino rats. Grade 2 spleen laceration was performed on all rats. Rats were randomly divided into four groups each consist of 6 rats, as control, ABS, Surgicel and FloSeal. After performing grade 2 spleen laceration, sponge compression was applied to the control group and hemostatic agents were applied to the other groups. The amount and duration of bleeding and preoperative-postoperative hematocrit (Hct) levels were statistically compared between the groups.

Results: The amount and duration of bleeding was at least in the group using FloSeal, followed by ABS, Surgicel and control group, respectively. The amount of bleeding was; 0.27±0.04gr, 0.38±0.08gr, 0.63±0.09gr and 1.0±0.2gr respectively. The duration of bleeding was; 65.66±10.63s, 70.16±8.13s, 214.00±17.98s and 381.83±59.09s respectively. The amount and duration of bleeding was less in all groups using hemostatic agent compared to the control group ($p<0.001$). In the groups using FloSeal and ABS, the amount and duration of bleeding were significantly lower than Surgicel group (the amount of bleeding was $p<0.001$ and $p=0.011$, bleeding time $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively). Although the amount and duration of bleeding was found at least in the FloSeal group, but this difference was not statistically significant when compared with ABS group (bleeding amount $p=0.476$, duration $p=0.842$).

Conclusion: In our study, hemostatic agents that can be used in hemorrhage due to splenic laceration were found much more effective in stopping bleeding than the control group. In particularly, it was observed that FloSeal and ABS provide hemostasis and reduce the amount of bleeding more effectively than oxidized cellulose.

Key words: Ankaferd, FloSeal, Hemostasis, Oxidized cellulose, Spleen.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Op.Dr.Mustafa Alimoğulları

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Pınarbaşı Mah.
Sanatoryum Cad. Ardahan Sok. No:
25, 06380, Keçiören, Ankara,
TÜRKİYE.

Tel: +90 532 733 75 99;
Fax: +90312 356 90 00
e-mail: alimogullari49@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
26.02.2020

Kabul tarihi / Accepted:
20.05.2020

DOI: 10.35440/hutfd.694637

Giriş

Künt abdominal travmalarda, karaciğerden sonra en sık yaralanan organ dalaktır (1). Yaralanma paterni de genellikle laserasyon veya hematoma şeklindedir (2). Travmaya bağlı ya da iyatrojenik dalak yaralanmalarında, aşırı kanama nedeniyle splenektomi gerekebilmektedir. Ayrıca dalagın immün sistem modülasyonundaki rolü iyi tanımlanmış olup, pnomoni ve sepsis riskini de azalttığı kanıtlanmıştır (3). Hayati bir organ olmamasına rağmen, önemli fonksiyonları nedeniyle, sadece tamamen rüptüre olduğunda veya hayati tehdit edecek kanamalarında splenektomi önerilmektedir (4).

Son yıllarda topikal hemostatik ajanlar, splenik kanamaları durdurmada etkin ve güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir (2). Bu ürünlerin hemostatik mekanizmaları birbirinden farklıdır. Bazıları fibrin oluşumunu artırır iken, bazıları fibrinolizisi inhibe eder, bazıları da kanama yüzeyini kaplayıp sızdırmazlık sağlayarak hemostazı sağlar (2, 5). ABS® bitkilerden üretilen, hemostaz için gerekli olan protein aglütinasyon kaskadını aktive eden bir hemostatik ajandır (6).

Selüloz esaslı ürünler rejenere oksitlenmiş selüloz içerir. Yara boyutuna ve şekline uyacak şekilde kesilebilir ve kolayca manipüle edilebilir. Uygun fiyatı ve yaygınlığı nedeniyle oksidize selülozun en sık bilinen formu Surgicel®'dir (7).

FloSeal® ise trombin ve jelatin içeren, sızdırmazlık sağlayan bir hemostatik ajandır (fibrin sealant) (8).

Çalışmamızda ratlarda oluşturduğumuz deneysel grade 2 dalak yaralanmalarında; ABS, Surgicel veya FloSeal kullanarak hemostazı sağlamadaki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma "Ankara Kobay Deneysel Hayvanları Laboratuvarı (DHL)" nda yürütüldü. Çalışma protokolü "Kobay DHL Etik Kurulu" tarafınca onaylandı (11.10.2019/416).

Hayvan Grupları:

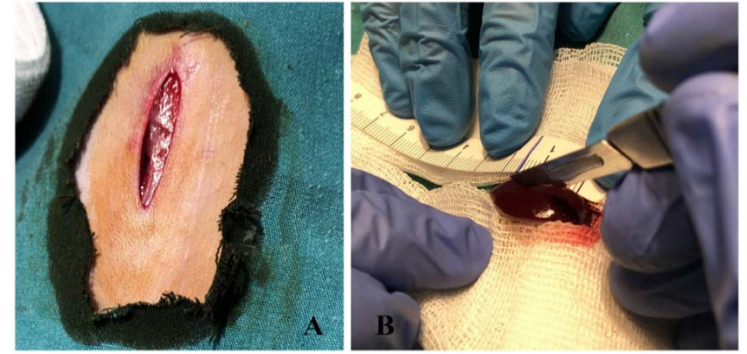
Çalışmamızda toplam 24 adet Wistar Albino cinsi dişi rat (ortalama ağırlık: 280 – 360gr, ortalama yaş: 6 ay) kullanıldı. Ratlar 4 ayrı gruba 6'şar lı olarak rasgele ayrıldı. Bu gruplar; Kontrol, ABS, Surgicel ve FloSeal grubu idi. Hematokrit seviyeleri ratlardan operasyon öncesinde ve postoperatif 24. saatte alınan kanda ölçüldü. Preoperatif kanlar ratların kuyruk veni kanülüne, postoperatif 24. saatte ise intrakardiyak kan alınarak 2 standart Hct tüpü doldurulacak şekilde elde edildi. Tüpler Hct ölçüm cihazında 9.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

Ameliyat Prosedürü:

24 saat açlığı takiben Ketamin hidroklorür (Ketalar®, Pfizer İlaçları Lmt. Şirketi, İstanbul, Türkiye) + 5 mg/kg Xylazine (Rompun®, Bayer, Germany) intraperitoneal olarak verilerek anestezi sağlandı. İşlem sırasında ratların spontan so-

lumluları sağlandı. Ratların vücut sıcaklıklarını 37°C da tutmak için masa lambası kullanıldı.

Abdomen bölgesi tıraşlandıktan ve temizlendikten sonra %10 povidon iyodür (Betadin®, Kansuk, İstanbul, Türkiye) ile silindi. Xiphoid process'den aşağı doğru 3 cm orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Tüm ratlarda dalak uzun aksı boyunca 15 numara bistüri yardımı ile 10 – 15mm uzunluğunda, 1 – 1.5mm derinliğinde Grade 2 laserasyon yapıldı (Şekil 1). Kanama miktarının tespiti için spançlar her bir denek için operasyon öncesi ve sonrası hassas terazisi (Mettler Toledo AB 204-S- USA) ile tartıldı. Tüm ratlarda kanama oluşturulup hızlıca hemostatik ajan tatbik edilmesinden sonra kanama durana kadar geçen süre kronometre yardımı ile kayıt altına alındı.



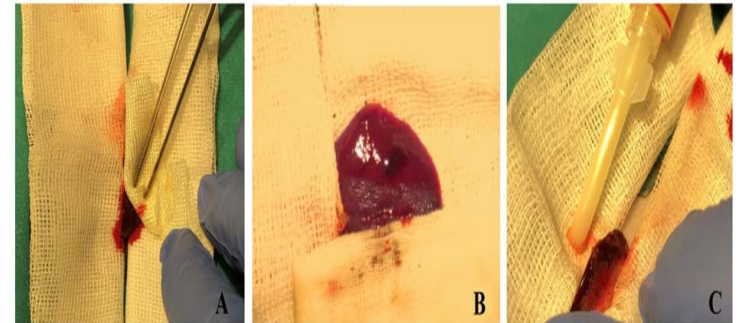
Şekil 1.

A: Xiphoid process'den aşağı doğru yaklaşık 3 cm'lik orta hat insizyonu

B: Dalak uzun aksı boyunca oluşturulan Grade 2 laserasyon

Kontrol grubunda; oluşturulan laserasyonu takiben 30 saniye spançlarla kompresyon uygulanıp kanama kontrol edildi, eğer devam ediyorsa hemostaz sağlanana kadar tekrar 30'ar saniye kompresyonlara devam edildi.

Ankaferd grubunda; Ankaferd Blood Stopper® (Trend Teknoloji İlaç AŞ, İstanbul, Türkiye) dalak laserasyonunu takiben 3 ml enjektör yardımı ile kanama alanı üzerine sıkılıp beklenildi (Şekil 2).



Şekil 2.

A: Surgicel Uygulaması

B: Ankaferd Uygulaması

C: FloSeal Uygulaması

Surgicel grubunda; çift katmanlı bir Surgicel® parçası (Ethicon Inc., Johnson & Johnson Co., Somerville, New Jersey, ABD) dalaktaki kanama alanına insizyonun hemen ardından yerleştirilerek kanamayı durdurması sağlandı (Şekil 2).

FloSeal grubunda; ürün prospektüsünde açıklandığı üzere hazırlanan FloSeal® (Baxter; Münih, Almanya) kanama alanına yaklaşık 1mL sürülerek, ancak prospektüsünde açıklanandan farklı olarak spanç kompresyonu yapılmadan beklenerek kanamayı durdurması sağlandı (Şekil 2). Kanamalar durduktan sonra batin kapatılmadan ve kompresyon uygulanmadan on dakika daha geç kanama olasılığına karşı beklendi. Kanama süresi cerrahi alanda kanama durduktan sonra 10 dakika daha kanama olmaması durumunda kayıt altına alındı. Ardından orta hat 3/0 vicryl yardımı ile kapatılarak ameliyat sonlandırıldı. Postoperatif 24 saat sonra intrakardiyak 4-5 ml kan alınarak ratlar sakrifiye edildi ve alınan kanlardan Hct değerleri çalışılarak kayıt altına alındı.

İstatiksel Analiz:

Analizler SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Gruplar arası ortalama değer farkları varyans analizi (One-way ANOVA) ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı analizler ile değişkenlerin ortalama ve standart deviasyonları belirlendi. Grupların dağılımlarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilk-W testi kullanıldı. Grupların dağılımı değerlendirildiğinde kanama süresi için dağılım homojen olmadığından grupların kendi aralarındaki farkların değerlendirilmesi için Games-Howell post-hoc testi kullanıldı. Diğer parametrelerde dağılım normal olduğundan, grupların kendi aralarındaki farkların değerlendirilmesi için Tukey post-hoc testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada hiçbir ratta geç dönem kanama ve mortalite görülmedi. Ayrıca operasyon sonrası kanama başta olmak üzere herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.

Tablo 1. Kanama miktarının karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	± Std. Sapma	p
Kanamamiktarı (gram)	Kontrol	1,01	0,208	<0.001
	Surgicel	0,63	0,095	
	ABS	0,38	0,081	
	FloSeal	0,27	0,049	

ABS: Ankaferd Blood Stopper

Kanamamiktarları:

Operasyon boyunca kanama miktarları; kontrol grubunda 1.0 ± 0.2 gr, Surgicel grubunda 0.63 ± 0.09 gr, ABS grubunda 0.38 ± 0.08 gr ve en az FloSeal grubunda 0.27 ± 0.04 gr olarak saptandı. (Tablo 1). Alt grupların analizinde; hemostatik ajan kullanılan tüm gruplarda kanama miktarı kontrol grubuna göre daha az olarak saptandı ($p<0.001$). Ayrıca FloSeal ve ABS gruplarında kanama miktarı Surgicel'e göre anlamlı olarak azdı (sırasıyla $p<0.001$ ve

$p=0.011$). FloSeal ve ABS grupları arasında ise kanama miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.476$) (Tablo 2).

Tablo 2. Kanama miktarı açısından gruplar arasındaki farklılıkları gösteren "p değerleri"

Grup	Kanamamiktarı	
	Grup	p
Kontrol	Surgicel	<0.001
	ABS	<0.001
	FloSeal	<0.001
Surgicel	Kontrol	<0.001
	ABS	0.011
	FloSeal	<0.001
ABS	Kontrol	<0.001
	Surgicel	0.011
	FloSeal	0.476
FloSeal	Kontrol	<0.001
	Surgicel	<0.001
	ABS	0.476

ABS: Ankaferd Blood Stopper

Tablo 3. Kanama süresinin karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	± Std. Sapma	p
Kanamamiktarı (saniye)	Kontrol	381,83	59,091	<0.001
	Surgicel	214,00	17,988	
	ABS	70,16	8,134	
	FloSeal	65,66	10,633	

ABS: Ankaferd Blood Stopper

Kanamamiktarı:

En kısa kanama süresi FloSeal kullanılan grupta 65.66 ± 10.63 s olarak saptandı. (Tablo 3). Ardından sırasıyla; 70.16 ± 8.13 s ile ABS grubu, 214.00 ± 17.98 s ile Surgicel grubu ve en uzun süre olarak 381.83 ± 59.09 s ile kontrol grubu olduğu saptandı. Hemostatik ajan kullanılan grupların üçünde de kontrol grubuna göre kanama süresi anlamlı olarak daha kısaydı ($p<0.001$). Surgicel grubunda kanama süresi FloSeal ve ABS ajanlarına göre anlamlı olarak daha uzun ($p<0.001$) iken FloSeal ve ABS grubu arası kanama süresi farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.842$) (Tablo 4).

Hematokrit Değerleri:

Preoperatif Hct değerleri arasında farklılık yoktu ($p=0.784$). Preoperatif ve postoperatif 24.saatte alınan kan değerlerindeki Hct farkına bakıldığında ise kontrol grubunda 8.03 ± 0.89 , Surgicel grubunda 5.12 ± 0.54 , ABS grubunda 4.20 ± 0.45 ve FloSeal grubunda 3.89 ± 0.18 olarak saptandı. Hct değişikliği ve postoperatif Hct değerleri değerlendirildiğinde hemostatik ajan kullanılan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı fark görüldü ($p<0.001$) (Tablo 5). FloSeal ve ABS gruplarındaki Hct değişim farkı Surgicel'e göre kıyaslandığında; ABS de istatistiksel anlamlı değilken FloSeal de anlamlı olarak azdı (sırasıyla $p=0.054$ ve $p=0.008$). FloSeal ve ABS grupları arasındaki Hct değişim farkları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.804$).

Tablo 4. Kanama süresi açısından gruplar arasındaki farklılıkları gösteren "p değerleri"

	Grup	p
Kontrol	Surgicel	0.002
	ABS	<0.001
	FloSeal	<0.001
Surgicel	Kontrol	0.002
	ABS	<0.001
	FloSeal	<0.001
ABS	Kontrol	<0.001
	Surgicel	<0.001
	FloSeal	0.842
FloSeal	Kontrol	<0.001
	Surgicel	<0.001
	ABS	0.842

ABS: Ankaferd Blood Stopper

Tablo 5. Hematokrit düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Grup	Ortalama	± Std. Sapma	p	
Hematokrit (%)	Preoperatif Hct	Kontrol	54,96	0,551	0.784
		Surgicel	55,13	0,954	
		ABS	55,49	1,258	
		FloSeal	55,47	1,304	
	Postoperatif Hct	Kontrol	46,93	0,753	<0.001
		Surgicel	50,01	1,092	
		ABS	51,28	1,444	
		FloSeal	51,57	1,452	
	Hct değişimi (Preop - Postop)	Kontrol	8,03	0,897	<0.001
		Surgicel	5,12	0,544	
		ABS	4,20	0,451	
		FloSeal	3,89	0,187	

Hct: Hematokrit, ABS: Ankaferd Blood Stopper

Tartışma

Splenik cerrahiler, dalağın yüksek vasküler yapısı dolayısıyla, parankimal hemostazı sağlamada zorluklar yaşanması nedeniyle zordur (4). Künt batın travmalarında savunmasız olması nedeniyle, karaciğerden sonra en sık yaralanan organ dalaktır (1, 9). Splenektomi yapılan hastalarda, normal bireylere göre ciddi enfeksiyonlar ve sepsise bağlı ölümler istatistiksel olarak daha fazla görülmektedir (10). Bu nedenle dalak olabildiğince korunmalı ve işlevselliğinin devamı sağlanmalıdır.

Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve geliştirilen hemostatik ajanlar sayesinde travma veya iyatrojenik gelişen dalak travmalarında, morbidite ve mortalite yıllar içinde azalmıştır (4, 9). Splenik cerrahide kan kaybı miktarı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; sistemik koagülasyon, santral venöz basınç, lokal hemodinamikler, alta yatan hastalık, cerrahin deneyimi, ameliyat tipi ve zorluğu gibi sıralanabilir (4).

Son yıllarda etkinlikleri nedeniyle topikal hemostatik ajanların kullanımı artmıştır. Topikal hemostatik ajanların çoğunda temel etki mekanizması; trombositlerle temas etikten sonra aktive olmalarını sağlayarak, doğal hemostatik mediyatörlerin sekresyonlarını hızlandırmaktır. Bazı maddelerde yardımcı etki mekanizmaları da mevcuttur. Örnek

olarak fibrin preparatlarda yapıştırıcı, selüloz ve sığır kolla-jeninde ise tıkaç oluşturuvcu etkiler vardır (11).

Çalışmamızda etki mekanizmaları farklı olup, ülkemizde kullanımı sık olan ABS, Surgicel ve FloSeal'in hemostaz sağlamadaki etkinliklerini karşılaştırmak amaçlandı.

Surgicel bir oksidize rejener selülozdur. Konulduğu yerde su çekerek şişer ve selülozik aside dönüşerek yapay bir pıhtı oluşturur (11). Ankaferd Blood Stopper; 2 ml'lik ampülde, hematolojik ve vasküler etkileri olan beş bitkisel ekstrenin (*Urtica dioica*, *Vitis vinifera*, *Glycyrrhiza glabra*, *Alpinia officinarum* ve *Thymus vulgaris*) belirli oranlarda standardize edilmiş karışımıdır. Hemostatik etkisini klasik koagülasyon kaskadından bağımsız olarak, protein ağı ortamında fizyolojik eritrosit agregasyonu yaparak gösterir (12). FloSeal hemostatik matris; sığır kökenli bir jelatin bazlı matrisin ve insan türevi trombin bileşenlerinin bir kombinasyonudur. Kanla temas ettiğinde jelatin partiküller şişer kanamayı tampon şeklinde durdurur ve trombinler de pıhtı oluşumunu hızlandırır (13). FloSeal prospektüsünde kanama alanına yeterli miktarda sürüldükten sonra üzerine nemli gazlı bez ile 5 dakika boyunca hafif basınç uygulayarak sabitlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Ancak kendi klinik tecrübelerimizde, laparoskopik cerrahilerde oluşan kanamalarda FloSeal kullandığımızda üzerine basınç uygulamaksızın kanamayı durdurmadaki hızı ve etkinliği tarafımızca gözlemlenmiştir. Bu nedenle biz çalışmamızda FloSeal'ı kanama yüzeyine sıktıktan sonra üzerine nemli spançla basınç uygulamadan, kanamayı kendiliğinden durdurmasını bekledik. Literatüre baktığımızda FloSeal ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda ürünün bu şekilde uygulandığı bir çalışma göremedik.

Laparoskopik ameliyatlardaki kanamaların kontrolü teknik olarak açık ameliyatlara göre daha zordur. Bu nedenle laparoskopik ameliyatlardaki kanamalarda topikal hemostatik ajanların rolü daha da önem kazanmaktadır (14). Ancak bu ürünlerin laparoskopik kullanımında belli handikaplar yaşanabilmektedir. FloSeal'in laparoskopik kullanımına yönelik aparatları ile uygulanması kolay iken, ABS'nin laparoskopik uygulama aparatı bulunmamaktadır. Surgicel ise laparoskopik enstrümanlar yardımı ile trokardan batın içine alınıp uygulanabilmektedir. Vecchio ve ark. yaptığı çalışmada laparoskopik cerrahilerde geniş alanı ilgilendiren yoğun kanamalarda FloSeal gibi fibrin sealantlarının kullanımını önermektedir (14).

Biz çalışmamızda ratlarda dalakta oluşturduğumuz grade 2 laserasyona bağlı kanamayı durdurmada; topikal hemostatik ajanlar olan ABS, Surgicel ve FloSeal'ı kullanarak; kanama süresi, kanama miktarı ve preoperatif - postoperatif Hct miktarlarını kıyaslayarak hemostatik etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca hemostatik ajan kullanmadığımız sadece kompresyon ile kanamayı durdurduğumuz bir kontrol grubu ekledik. Literatüre baktığımızda da bu üç hemostatik ajanın dalak kanamaları üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma göremedik.

Karakaya ve ark. yaptığı çalışmada (12), ABS ile Surgicel'in ratlarda karaciğer yaralanma modeli üzerinde etkinlikleri karşılaştırılmış. ABS'nin hemostazı sağlamada Surgicel kadar etkin olduğu saptanmış. Satar ve ark. yaptığı çalışmada ise (15); ratlarda karaciğer yaralanma modelinde ABS, Surgicel ve kontrol grubu karşılaştırılmış, kanama süreleri en kısa ABS sonra Surgicel en uzun da kontrol grubunda saptanmış. Biz de çalışmamızda Satar ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu olarak; kanama süresinin ABS grubunda, Surgicel grubuna göre daha kısa olduğunu ve ayrıca bu her iki gruptaki sürelerin de kontrol grubundan daha kısa olduğunu saptadık. Çalışmamızda FloSeal kullanılan grupta ise kanama süresinin hepsinden daha kısa olduğunu saptadık. Kanama sürelerinde FloSeal ile ABS grubu arasındaki fark istatistiksel anlamlı değilken, bu iki grup ile Surgicel grubu ve kontrol grubu aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı idi. Fonouni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (16); dört ayrı topikal sealant (TachoSil®, Tissucol Duo®, Coseal® ve FloSeal®) kullanılarak hemostazdaki üstünlükleri kontrol grubu ile kıyaslanmış. Kanama süresi, miktarı ve Hct değerleri kıyaslandığında hemostazda en etkin ürün TachoSil saptanmış. Ardından sırası ile Coseal, Tissucol Duo ve FloSeal olduğu ve tüm sealantların kontrol grubuna göre hemostazda etkin oldukları gözlenmiştir.

Dorterler ve ark. yaptığı çalışmada (17), deneysel karaciğer yaralanmalarında intraoperatif kanama miktarı; ABS kullanılan grupta en az iken ardından sırasıyla Surgicel, Sorbalgon ve kontrol grubu olarak sıralanmış. Davidson ve ark. yaptığı çalışmada ise (18), deneysel hepatektomide Surgicel, fibrin doku yapıştırıcısı (Vivostat®) ve kontrol grubunda kanama miktarları karşılaştırılmış ve en az kanama miktarı Vivostat kullanılan grupta, sonra Surgicel, en fazla miktarda da kontrol grubunda olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmış. Biz de çalışmamızda kanama miktarını en düşük FloSeal kullanılan grupta ardından ABS grubu ve sonrasında Surgicel, son sırada da kontrol grubunda gözlemledik. Kanama miktarlarında FloSeal ile ABS grubu arasındaki fark istatistiksel anlamlı değilken, bu iki grup ile Surgicel grubu ve kontrol grubu aralarındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı idi.

Satar ve ark. yaptığı çalışmada (15), preoperatif - postoperatif Hct değişimlerinde herhangi bir istatistiksel farklılık görülmemiş. Dorterler ve ark. yaptığı çalışmada ise (17) topikal hemostatik ajan kullanılan gruplar arasında Hct farkı saptanmamışken, bu gruplar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış. Bizim çalışmamızda preoperatif - postoperatif Hct değişimi en az FloSeal kullanılan grupta ardından ABS grubu, sonrasında Surgicel, son sırada da kontrol grubunda idi. Hemostatik ajan kullanılan grupların tümünde kontrol grubuna göre Hct değişiminde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca Surgicel kullanılan grupta FloSeal grubuna göre anlamlı derecede fazla idi. FloSeal ile ABS grubu arasında ve ABS ile Surgicel

grubu arasında ise anlamlı fark yoktu.

Rejenerasyon, doku inflamasyonu ve nekroz çalışmamızın odak noktası değildi, bu nedenle histolojik analiz için biyopsi örnekleri alınmadı.

Hemostatik ajan seçiminde önemli olan faktörler; ucuz olması, kullanımının kolay olması ve hemostazı hızlı ve etkin bir şekilde sağlayabilmesidir. Kanamanın hızlı ve etkin bir şekilde kontrol edilmesi de postoperatif komplikasyonları azaltır, ayrıca transfüzyon ihtiyacını ve buna bağlı komplikasyonları azaltır. Bunlara ek olarak ameliyat süresini ve hastanede yatış süresini kısaltarak maliyetleri de azaltır (19). ABS ve Surgicel'in kullanımı kolay iken FloSeal kullanımı için bir hazırlık gerektirdiğinden nispeten daha zordur. Kullandığımız hemostatik ajanların fiyatlarını kıyasladığımızda en ucuz ürün Surgicel sonra ABS iken, en pahalısı da FloSeal'dir. Yüksek maliyeti FloSeal'in kullanımında en önemli dezavantajdır.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık örnek gruplarının az olmasıdır. Daha fazla sayıda rat içeren geniş serilerin daha iyi sonuçlar verebileceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda ratlarda oluşturulan grade 2 deneysel dalak yaralanmalarında hemostazı sağlamada kullanılan üç hemostatik ajanın (FloSeal, ABS, Surgicel) da kompresyon yapılan kontrol grubuna göre kanama miktarını azalttığı, kanama süresini kısalttığı belirlenerek, daha etkili bir şekilde kanamayı durdurduğu gösterilmiştir. Bu üç hemostatik ajan arasında en az etkini Surgicel iken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da en etkini FloSeal olduğu gösterilmiştir.

Açıklamalar

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş olmadığını ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi olmadığını beyan ederiz.

Etik onam: Bu çalışma "Ankara Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı (DHL)" nda yürütüldü. Çalışma protokolü "Kobay DHL Etik Kurulu" tarafınca onaylandı (11.10.2019/416).

Kaynaklar

1. Soto JA, Anderson SW. Multidetector CT of blunt abdominal trauma. *Radiology* 2012; 265(3):678-93.
2. Boscak A, Shanmuganathan K. Splenic trauma: what is new? *Radiol Clin N Am.* 2012;50(1):105-22.
3. Modi P, Rahamim J. Fibrin sealant treatment of splenic injuries during oesophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(1):167-8.
4. Hildebrand P, Röbblick UJ, Schloricke E, Czymek R, Bruch HP, Burk C. The role of organ preservation in the surgical therapy of traumatic spleen injury. *Acta Chir Iugosl.* 2011;58(4):21-5.
5. Kraus TW, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Berberat P, Buchler MW. Scientific evidence for application of topical hemostats, tissue glues, and sealants in hepatobiliary surgery. *J Am Coll Surg* 2005;200(3):418-27.
6. Beyazıt Y, Kurt M, Kekilli M, Goker H, Haznedaroglu IC. Evaluation of hemostatic effects of Ankaferd as an alternative medicine. *Altern Med Rev.* 2010;15(4):329-36.
7. Takacs I, Wegmann J, Horvath S, Ferencz A, Ferencz S, Javor S, et al. Efficacy of different hemostatic devices for severe liver bleeding: a

- randomized controlled animal study. *Surg Innov.* 2010;17(4):346–52.
8. Barnard J, Millner R. A review of topical hemostatic agents for use in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(4):1377-83.
9. Richardson JD. Changes in the management of injuries to the liver and spleen. *J Am Coll Surg.* 2005;200(5):648–69.
10. Leonard AS, Giebink GS, Baesl TJ, Krivit W. The overwhelming postsplenectomy sepsis problem. *World J Surg.* 1980;4(4):423–32.
11. Kohno H, Nagasue N, Chang YC, Taniura H, Yamanoi A, Nakamura T. Comparison of topical hemostatic agents in elective hepatic resection: a clinical prospective randomized trial. *World J Surg.* 1992;16(5):966-9.
12. Karakaya K, Ucan HB, Tascilar O, Emre AU, Cakmak GK, Irkorucu O, et al. Evaluation of a new hemostatic agent Ankaferd Blood Stopper in experimental liver laceration. *J Invest Surg.* 2009;22(3):201–6.
13. Moore K.L, Dalley A.F. *Kliniğe yönelik anatomi. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.* 2007:263-71.
14. Vecchio R, Catalano R, Basile F, Spataro C, Caputo M, Intagliata E. Topical hemostasis in laparoscopic surgery. *G.Chir.* 2016;37(6):266-70
15. Satar N, Akkoc A, Oktay A, Topal A, İnan K. Evaluation of the hemostatic and histopathological effects of Ankaferd Blood Stopper in experimental liver injury in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):518–24.
16. Fonouni H, Kashfi A, Majlesara A, Stahlheber O, Konstantinidis L, Gharabaghi N, et al. Hemostatic efficiency of modern topical sealants: Comparative evaluation after liver resection and splenic laceration in a swine model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018;106(3):1307-16
17. Dörterler ME, Ayangil HR, Turan C, Deniz K. Comparison of the hemostatic effects of oxidized cellulose and calcium alginate in an experimental animal model of hepatic parenchymal bleeding. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2016;6(4):167-71.
18. Davidson BR, Burnett S, Javed MS, Seifalian A, Moore D, Doctor N. Experimental study of a novel fibrin sealant for achieving haemostasis following partial hepatectomy. *Br J Surg.* 2000;87(6):790–5.
19. Mankad PS, Codispoti M. The role of fibrin sealants in hemostasis. *Am J Surg.* 2001;182(Suppl 2):21–8.

Otonom Sinir Sistemi Aktivitesinin Premenstrual Sendromla İlişkisi

Relationship of Autonomic Nervous System Activity with Premenstrual Syndrome

Tuba Özgöçer¹, Cihat Uçar², Sedat Yıldız³

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

2 Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Öz.

Amaç: Çalışmanın amacı, premenstrual sendromlu bayanlarda menstrual siklusun menstrual ve premenstrual dönemlerinde kalp hızı değişkenliği ölçülerek, premenstrual stresin otonom sinir sistemi aktivitesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya premenstrual sendrom tanı ölçeği (ACOG) kriterlerine göre premenstrual semptom yaşadığı belirlenen ve yaşları 18-30 arasındaki İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanlarından oluşan gönüllü bayanlar (n=68) dahil edilmiştir. Katılımcılara menstrual döngünün menstrual (1-3 gün) ve premenstrual (24-27 gün) dönemlerde bir gün kalp hızı değişkenliği analizi için 5 dakikalık EKG çekimi yapılmış ve kan basıncı ölçümleri yapılmıştır. Verilerin istatistiksel analizinde normal dağılım testi uygulanmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlayan verilerin tekrarlı ölçümlerinde Paired t testi, normal dağılım varsayımı sağlamayan verilerin analizinde ise Friedman testi kullanılarak iki dönem karşılaştırılmıştır. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Zaman bağımlı parametrelerden iki kalp atımı arasındaki süre ve QRS kompleksi aralıkları süresinin menstrual döneme göre premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Frekans bağımlı parametrelerden ise yüksek frekans (normalize) ve % yüksek frekans premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha düşük iken, düşük frekans (normalize) ve düşük frekans/ yüksek frekansın logaritmasının premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.05).

Sonuç: Sempatik aktiviteyi yansıtan kalp hızı değişkenliği parametreleri menstrual döngünün premenstrual döneminde yükselmiştir. Elde edilen bulgulara göre sempatik aktivitede görülen değişiklikler premenstrual semptomların oluşmasına etken olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp hızı değişkenliği, Otonom sinir sistemi, Menstrual döngü, Premenstrual semptom

Abstract

Background: The purpose of the present study was to investigate autonomy nervous system activity during the menses and premenstrual period of the menstrual cycle using heart rate variability in women with premenstrual syndrome.

Materials and methods: The study included volunteer women (n= 68), who were determined to have premenstrual symptoms according to the premenstrual syndrome diagnostic scale (ACOG), and who were between the ages of 18-30, students and assistants of Inonu University Medical Faculty, during the menses (1-3 days) and premenstrual (24-27 days) periods of the menstrual cycle, 5-minute ECG was taken and blood pressure measurements were made for one day heart rate variability analysis. In the statistical analysis of the data, normal distribution test was applied. Paired t test was used for repeated measurements of data providing normal distribution and Friedman test was used for analysis of data that did not provide normal distribution was used for the comparison of both phases of the menstrual cycle. p <0.05 values were accepted significant.

Results: It was determined that time between two heartbeats and duration of QRS complex intervals, which are time dependent parameters, were statistically lower in premenstrual period than menses (p <0.05). High frequency (normalized) and % high frequency were statistically lower in the premenstrual period, while the frequency dependent parameters were statistically higher in the low frequency (normalized) and log low frequency/ high frequency premenstrual period than menses (p<0.05).

Conclusion: Heart rate variability parameters reflecting sympathetic activity increased during the premenstrual period of the menstrual cycle. According to the findings changes in sympathetic activity may affect premenstrual symptoms to occur.

Key words: Heart rate variability, Autonomy nervous system, Menstrual cycle, Premenstrual symptom.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Tuba ÖZGÖÇER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, TÜRKİYE

e-mail: tubaozogcer@harran.edu.tr
Posta kodu: 63300

Tlf: +904143181373

Geliş tarihi / Received:
08.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
20.05.2020

DOI: 10.35440/hutfd.699866

Bu çalışma Tuba ÖZGÖÇER'in
Doktora Tezinden üretilmiştir.

Giriş

Otonom sinir sistemi (OSS), ana fizyolojik sistemler ve onların refleks döngüleri ile hipotalamus ve beyin sapında bulunan merkezler tarafından, afferent ve efferent bağlantılar aracılığıyla kontrol edilmektedir. Kardiyovasküler sistem, beyin sapında bulunan kardiyovasküler kontrol alanlarındaki sempatik ve parasempatik sinirlerin aktiviteleri aracılığıyla kontrol edilir. Bu kontrol ayrıca baroreseptör, kemoreseptör refleksleri, lokal doku faktörleri ve dolaşımdaki hormonlardan da etkilenir. Sempatik ve parasempatik sinirlerin her ikisi de afferent, efferent sinirlerden ve miyelinli ya da miyelinsiz sinir liflerinden oluşur (1). Sempatik sistemin genel etkilerine bakıldığında; kalp hızını artırır, kan damarlarını daraltır, gastrointestinal sistemin hareketliliğini azaltır ve sfinkterleri daraltır. Sempatik sinir lifleri miyokardiyumun tamamında, parasempatik lifler ise sinoatriyal düğüm, atriyal miyokardiyum ve atriyoventriküler düğümde sonlanır. Bu sinirler sadece kalp atım hızını ve gücünü kontrol etmez, aynı zamanda önemli refleks alanlarında, kimyasal ya da mekanik uyarılara cevap vererek kalbin kendisini ve kan damarlarının daralmasını etkiler. Bu nöral bağlantılar ayrıca baroreseptör refleks aktivitesi ile yakından ilişkilidir ve kan basıncındaki değişikliklerde önemli rol oynar (1). Otonom sinir sistemi aktivitesinin değerlendirilmesinde kalp hızı değişkenliği (KHD, HRV= heart-rate variability) ölçülerek non-invaziv bir şekilde belirlenebilir. KHD, anlık kalp hızının ve ard arda atımlar arasındaki sürenin varyasyonu olarak tanımlanabilir. Sağlıklı bireylerde KHD sirkadyen bir ritme sahip olup, geceleri artarken, gün içerisinde azalma gösterir. KHD'nin düşmesi, parasempatik tonusun azaldığının belirticidir (2). Stres belirtici olarak 5 dakikalık KHD parametresi kullanılmaktadır. KHD, zaman ve frekans bağımlı olarak iki dönem halinde elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile laboratuvar şartlarında incelenebilir (3). Zaman bağımlı metotlar için en kolay hesaplama yöntemi, normal atımlar arasındaki sürenin (NN) standart sapmasının (SD) değerlendirilmesidir. Bu hesaplama, normal olmayan atımlar değerlendirilmeye dahil edilmeden yapılır. Frekans bağımlı metotlar, KHD sinyalindeki başlıca fizyolojik ritimleri frekans ve güç (power) yönünden tanımlar ve ölçer. Kısa süreli (5-10 dakika) EKG kayıtları farklı frekans aralıklarından oluşur ve bu aralıklar üç sınıfta incelenebilir;

1) Solunum ilişkili yüksek frekans (HF); 0.15-0.45 Hz arasındaki frekans kayıtlarını kapsar ve parasempatik aktiviteyi yansıtır,

2) Düşük frekans (LF); 0.04-0.15 Hz arasındaki frekanslardır ve kalbin sempatik düzenlemesinin yanı sıra arteriyel kan basıncını düzenleyen baroreseptör refleksle ilişkilidir,

3) Çok düşük frekans (VLF); 0.01-0.04 arasındaki frekanslar olup, kronik kalp yetmezliği olan ya da solunum yetmezliği yaşayan hastalarda gözlenir (4, 5). LF/HF oranı, kalbin sempatik ve parasempatik aktivitesinin dengesi hakkında bilgi verir (6).

KHD analizlerinde değerlendirilen başlıca parametreler aşağıdaki gibidir;

1. Zaman temelli analizler için:
 - RR, ms: İki kalp atımı arasındaki süreyi ifade eder.
 - SDNN, ms: R-R aralıklarındaki sürelerin standart sapmasıdır.
 - RMSSD, ms: Tüm interval farklarının ortalama karekökünü ifade eder.
2. Frekans temelli analizler için:
 - HF: Yüksek frekans, 0.16- 0.4 Hz arasındaki frekanslardır. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
 - LF: Düşük frekans, 0.04- 0.15 Hz arasındaki frekanslardır. Sempatik aktiviteyi yansıtır.
 - LF/ HF: Bu oranın artması sempatik aktivitenin arttığını gösterir.

Stres durumunda organizma otonom sinir sistemi aracılığıyla adrenalin/ nöradrenalin salgılanması sonucunda sistemde "savaş ya da kaç" sinyali oluşturur. Sonuç olarak vücutta kardiyovasküler tonus artışı, yüksek kan basıncı, solunum ve enerji harcanması gibi durumlar oluşurken, beslenme, üreme, gelişme ve immünolojik yanıtlarda baskılanma gerçekleşir. Bu nedenle KHD strese yanıtta başlıca biyolojik göstergeden biridir (7). Kalbin otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmesi; stres, anksiyete, depresyon gibi durumlarda bozulmaktadır (8-10). KHD'nin düşmesi parasempatik aktivitenin düştüğünü, sempatik aktivitenin ise yükseldiğini göstermektedir (8, 11).

Kadınlarda görülen stresle ilişkili hastalıklar olan anksiyete, sinirlilik, huzursuzluk benzeri durumların, menstrual problemler yaşayan kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (12). Yapılan bir çalışmada stresin menstrual semptomları artırabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada kadınlar yüksek ve düşük semptom yaşama durumuna göre iki gruba ayrılmış ve yüksek menstrual semptom yaşayan bireylerin kendilerini daha stresli hissettikleri gözlenmiştir (13). Ayrıca menstrual semptomlar yaşayan kadınlar, bir seri zihinsel stres testine maruz bırakıldıklarında, normal kadınlara göre daha fazla periferik direnç ve nörepinefrin yanıtı verdikleri bildirilmiştir (14). Yapılan bir çalışmada premenstrual semptom yaşayan kadınların otonom sinir sisteminde bazı düzensizlikler olduğu bildirilmiştir (15). Dolayısıyla, menstrual döngünün farklı aşamalarında otonom sinir sistemi aktivitesi değişebilmektedir. Literatürdeki bulgular incelendiğinde PMS yaşayan kadınların yaşadıkları durumun nedeni açıklanamamıştır. Menstrual semptomların stresle olan ilişkisini açıklayabilmek için uzun süreli stresli yansıtan (7, 16) KHD ölçümü yapılarak bu bireylerde kardiyovasküler değişikliklerin belirlenmesi konunun anlaşılabilmesi açısından önemli gözükmektedir.

Materyal ve Metod

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.05.2015 tarihinde Protokol #2015/45 ile izin alınmıştır. Çalışmaya katılan bireyler bilimsel farkındalığa sahip olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri ve asistanlarından seçilmiştir. Katılımcıların menstrual (1-3 gün), ve premenstrual (24-27 gün) dönemlerde bir gün KHD ve kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Uygulanan protokolün şematik anlatımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Menstrual döngünün menstrual ve premenstrual dönemlerinde kalp hızı değişkenliği ve tansiyon ölçüm protokolü (KHD: Kalp hızı değişkenliği).

Tüm bireylere Premenstrual Sendrom tanı ölçeği (ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists) (17) uygulanmış ve bu kriterlere göre premenstrual sendrom yaşadığı saptanan (n=68) ve yaşları 18-30 arasındaki bayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar ile yüz yüze görüşme yapılarak menstrual döngülerinin uzunluğu, düzeni hakkındaki bilgiler kaydedilmiştir. Katılımcıların son üç aydaki döngü uzunlukları baz alınarak menstrual ve premenstrual dönemleri hesaplanarak her bireye kendi takvimi oluşturulmuştur. Her birey için menstrual döngü dönemlerinin tarihleri not alınmış ve ölçümler için bir gün öncesinde akşam cep telefonlarına hatırlatma mesajı gönderilerek randevu takibi sağlanmıştır. KHD analizlerinin yapılması için Neurosoft EKG cihazı ve Poly-spectrum yazılım programı kullanılmıştır (Şekil 2).



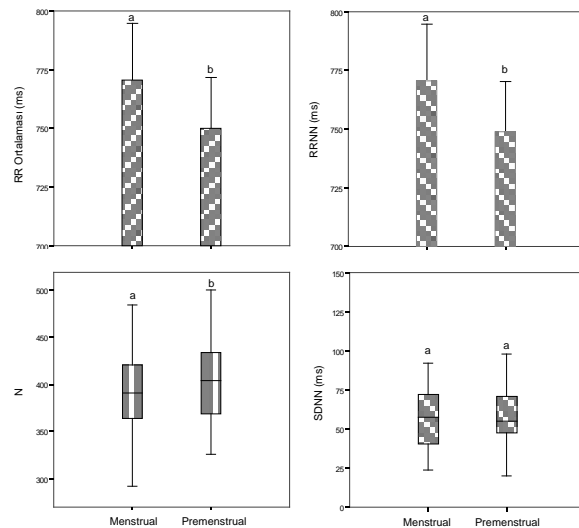
Şekil 2. Poly-Spectrum KHD analiz yazılım programı ile EKG çekiminin yapılması.

KHD ölçümü için bireylerin EKG cihazı ile 5 dakikalık kayıtları alınmıştır. Bu amaçla katılımcıların bir sedye üzerinde rahat bir şekilde uzanır pozisyonda olmaları

sağlanmıştır. Bireylere normal nefes alıp vermeleri, herhangi bir şekilde hareket etmeden ve konuşmadan uzanır pozisyonda kalmaları için bilgi verilmiştir. İki kol ve bacak derivasyonları takılmış ve 5 dakikalık EKG çekimleri yapılarak KHD analizleri yapılmıştır (18). Aynı gün bireylerin kan basıncı ölçümleri otomatik tansiyon ölçüm cihazı (Omron, Çin) ile yapılmıştır. İstatistiksel analiz için tüm verilere normal dağılım analizi yapılmıştır. Normal dağılım varsayımı sağlayan verilerin tekrarlı ölçümlerinde Paired t testi, normal dağılım varsayımı sağlamayan verilerin analizinde ise Friedman testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

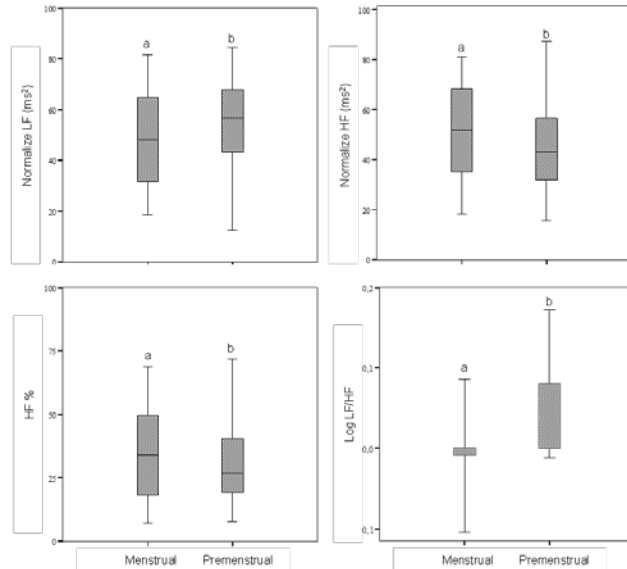
Denemeye katılan bireylerin menstrual ve premenstrual dönemlerinde yapılan EKG çekimi ile elde edilen KHD parametrelerine ve kan basıncı ölçülerek elde edilen sistolik ve diyastolik basınçlarına ait bulgulara Tablo 1'de yer verilmiştir. Buna göre kan basıncı parametreleri arasında bir farklılık saptanmamıştır. KHD analizi sonucunda menstrual ve premenstrual dönemler arasında N, RR, RRNN zaman bağımlı parametreleri arasında istatistiksel olarak farklılıklar olduğu saptanmıştır. Buna göre iki atım arasında geçen sürenin menstrual dönemde daha uzun olduğu ve QRS'ler arasındaki sürenin premenstrual döneme göre istatistiksel olarak uzadığı belirlenmiştir. SDNN parametresi bakımından iki dönem arasında bir farklılık saptanmamıştır.



Şekil 3. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Bu parametrelere ait farklılıklar Şekil 3'te sunulmuştur. Fazlar arasında frekans bağımlı parametrelerinden ise LF (normalize), HF (normalize), % HF, log LF/ HF arasında görülen istatistiksel farklılıklar Şekil 4'te sunulmuştur. Simpatik aktivitenin belirteçlerinden olan LF (normalize)'nin

premenstrual dönemde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, parasempatik aktivitenin belirteci olan HF (normalize) ve % HF'nin menstrual dönemde istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte log LF/HF oranının menstrual dönemde istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır. Farklılık olan gruplar arasında en az $p < 0,04$ düzeyinde anlamlılık vardır.

Tartışma

Mevcut çalışmada, bireylerden premenstrual ve menstrual dönemlerde EKG çekimi yapılarak kalp hızı değişkenlikleri analiz edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre menstrual döneme kıyasla premenstrual dönemde sempatik aktiviteyi ifade eden LF daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca parasempatik aktiviteyi ifade eden RRNN, HF, %HF parametreleri menstrual dönemde daha yüksek bulunmuştur. Bu verilere göre premenstrual dönemde sempatik aktiviteyi yansıtan kalp hızı değişkenleri artmıştır. Menstrual dönemde ise premenstrual döneme göre sempatik aktivite azalmış görülmektedir. Bu konu ile ilgili literatürler incelendiğinde benzer bulguların elde edildiği görülmektedir. Yapılan bir çalışmada menstrual döngünün luteal fazı ile foliküler fazı KHD açısından değerlendirilmiş ve luteal fazda sempatik aktivitenin arttığı, menstrual fazda ise parasempatik aktivitenin daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır (19). Başka bir çalışmada menstrual döngünün dört farklı fazında KHD parametreleri (zaman, frekans) değerlendirilmiş, döngünün başından sonuna kadar geçen süre boyunca SDNN, TP ve LF parametrelerinin anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışma foliküler fazdan luteal faza doğru geçtikçe sempatik aktivitenin arttığını, parasempatik aktivitenin azaldığını göstermektedir. Başka bir çalışmada ise sempatik sinir

sistemi aktivitesinin premenstrual semptomlar yaşayan kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (20).

Tablo 1. Menstrual ve premenstrual dönemde ölçülen zaman- ve frekans-bağımlı kalp hızı değişkenliği (KHD) parametreleri ve kan basıncı bulguları.

	Menstrual Dönem			Premenstrual Dönem			P değerleri
	Ortanca	Min.	Maks.	Ortanca	Min.	Maks.	
Zaman-bağımlı							
RR (min.), ms	676,0	315,0	878,0	672,0	315,0	796,0	> 0,05
RR (maks.), ms	1381,0	730,0	2062,0	1472,0	682,0	1928,0	> 0,05
RR (ort.), ms	823,0	618,0	1022,0	820,0	598,0	915,0	0,035
PNN50, %	39,4	0,20	68,3	35,0	0,0	62,3	0,221
SDNN, ms	72,0	24,0	134,0	71,0	20,0	131,0	0,807
RRNN, ms	823,0	618,0	1022,0	820,0	598,0	915,0	0,031
RMSSD, ms	68,0	16,0	158,0	67,0	7,0	131,0	0,778
Frekans-bağımlı							
LF, ms ²	1433,0	75,0	5270,0	2343,0	91,0	5669,0	> 0,05
HF, ms ²	1408,0	74,0	11505,0	1465,0	29,0	7214,0	> 0,05
LF, normalize	65,3	18,7	81,7	68,0	12,6	84,4	0,040
HF, normalize	68,4	18,3	81,3	61,3	15,6	87,4	0,040
% LF	39,3	13,5	58,0	43,4	8,3	56,9	0,129
% HF	49,4	7,1	69,0	41,4	7,9	71,6	0,040
LF / HF	1,8	0,23	4,4	2,1	0,1	5,3	0,066
Log LF / HF	-0,0089	-0,60	0,70	0,0804	-0,90	0,70	0,042
TP, ms ²	5246,0	500,0	26069,0	5382,0	374,0	26762,0	> 0,05
Kan Basıncı							
Sistolik (mmHg)	101,4	84,0	123,0	102,4	83,0	121,0	0,929
Diastolik (mmHg)	68,2	55,0	85,0	69,8	49,0	87,0	0,159

Başka bir çalışmada erkek luteal ve premenstrual dönemlerde kadınlara farklı duygusal mesajlar içeren resim kartlarının gösterilmesi durumunda kalp hızlarındaki farklılıklar kaydedilmiştir. Premenstrual dönemde kadınların parasempatik tonusunun azaldığı (HF'nin düştüğü) görülmüştür (21). Dolayısıyla çalışmamızda premenstrual dönemde sempatik aktivitenin daha yüksek görülmesi premenstrual semptomların artışının bir nedeni olarak görülmektedir. Bu bulgular çalışmamızda gördüğümüz KHD farklılıklarının nedeninin premenstrual stres ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Açıklamalar

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından 115S949 proje numarasıyla desteklenmiştir.

Etik onam: Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.05.2015 tarihinde Protokol #2015/45 ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. Sports medicine. 2003;33(12):889-919.
2. Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuro-immune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. Neuroimmunomodulation. 2010;17(3):205-8.
3. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. Cardiovascular research. 1996;32(2):208-16.
4. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of

- heart rate variability. *Circulation*. 1997;96(1):246-52.
5. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(3):H932-41.
6. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation*. 1994;90(4):1826-31.
7. Michels N, Sioen I, Clays E, De Buyzere M, Ahrens W, Huybrechts I, et al. Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biological psychology*. 2013;94(2):433-40.
8. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American heart journal*. 2000;140(4 Suppl):77-83.
9. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *Journal of psychosomatic research*. 2000;48(4-5):493-500.
10. Yeragani VK, Pohl R, Jampala VC, Balon R, Ramesh C, Srinivasan K. Effects of nortriptyline and paroxetine on QT variability in patients with panic disorder. *Depression and anxiety*. 2000;11(3):126-30.
11. Malik M BJ, Camm A J, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European heart journal*. 1996;17(3):354-81.
12. Strine TW, Chapman DP, Ahluwalia IB. Menstrual-related problems and psychological distress among women in the United States. *Journal of women's health*. 2005;14(4):316-23.
13. Lustyk MK, Widman L, Paschane A, Ecker E. Stress, quality of life and physical activity in women with varying degrees of premenstrual symptomatology. *Women & health*. 2004;39(3):35-44.
14. Girdler SS, Pedersen CA, Straneva PA, Leserman J, Stanwyck CL, Benjamin S, et al. Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry research*. 1998;81(2):163-78.
15. Matsumoto T, Ushiroyama T, Kimura T, Hayashi T, Moritani T. Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *BioPsychoSocial medicine*. 2007;1:24.
16. Ha JH, Park S, Yoon D, Kim B. Short-term heart rate variability in older patients with newly diagnosed depression. *Psychiatry research*. 2015;226(2-3):484-8.
17. Cirillo PC, Passos RB, Bevilacqua MC, Lopez JR, Nardi AE. Bipolar disorder and Premenstrual Syndrome or Premenstrual Dysphoric Disorder comorbidity: a systematic review. *Braz J Psychiatry*. 2012;34(4):467-79.
18. Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, Lutgendorf S, Tsalkian E. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Applied nursing research : ANR*. 2006;19(2):95-101.
19. Brar TK, Singh KD, Kumar A. Effect of Different Phases of Menstrual Cycle on Heart Rate Variability (HRV). *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2015;9(10):CC01-4.
20. Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, et al. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology*. 2006;27(3):131-9.
21. Armbruster D, Grage T, Kirschbaum C, Strobel, A. Processing emotions: Effects of menstrual cycle phase and premenstrual symptoms on the startle reflex, facial EMG and heart rate. *Behavioural brain research*, 2018;351:178-7.

Sepsisli Hastaların Hemodinamik Destek İhtiyacı

The Need for Hemodynamic Support of Patients with Sepsis

Esra ÇAKIR¹, Ahmet BİNDAL¹, Pakize ÖZÇİFTÇİ YILMAZ¹, Cihangir DOĞU¹, Işıl ÖZKOÇAK TURAN¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz.

Amaç: Septik hastalar septik şok nedeniyle inotropik desteğe ihtiyaç duyabilir. Septik hastalarda inotropoların ihtiyacını tahmin etmek için yeterli ve yüksek duyarlı parametre yoktur. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesindeki (YBÜ) septik hastalarda inotrop kullanım ihtiyacının öngörülmesi için şok indeksi (SI), modifiye şok indeksi (MSI) ve yaş şok indeksinin (YSI) kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve metod: 1 Eylül 2017 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında YBÜ'de yatan sepsisli hastaların sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme II (APACHE II) skorları, mekanik ventilasyon süresi, hastanede yatış süresi, inotrop desteği, SI, MSI ve YSI kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 233 sepsisli hasta dahil edildi. Şok indeksi, MSI ve YSI düzeyleri inotrop desteği alan sepsis hastalarında inotrop desteği almayan sepsis hastalarına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Şok indeksi için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi altındaki alan 0,765'tir (% 95 güven aralığı (GA): 0,706-0,818 $P = 0,0001$). İnotrop destek için SI eşik değeri 1,06'dır (duyarlılık: %77,2, %95 GA: 67,1-85,5, özgüllük: %70,3, %95 GA: 62,2-77,6). MSI için ROC eğrisi altındaki alan 0,753'tür (% 95 GA: 0,692-0,807 $P = 0,0001$). İnotrop destek için MSI eşik değeri 1,56'dır (duyarlılık: %68,2 %95 GA: 57,4-77,7, özgüllük: %70,3, %95 GA: 62,2-77,6). Yaş SI için ROC eğrisi altındaki alan 0,707'dir (% 95 GA: 0,644-0,764 $P = 0,0001$). İnotrop destek için YSI eşik değeri 82,4'tür (duyarlılık: %64,7, %95 GA: 53,9-74,7, özgüllük: %70,3, %95 GA: 62,2-77,6).

Sonuç: Sonuçlarımız, tüm şok indekslerinin inotrop ihtiyacı için orta seviye tahmin gücüne sahip olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: İnotrop, Yoğun Bakım Ünitesi, Şok İndeksi, Modifiye Şok İndeksi, Yaş Şok İndeksi, Sepsis

Abstract

Background: Septic patients may need inotropic support due to septic shock. There is no sufficient high-sensitive parameters in order to predict the need of inotropes, in septic patients. In this study, we aimed to determine the availability of shock index (SI), modified shock index (MSI) and age shock index (ASI) for the prediction of the need for inotrope usage in septic patients in intensive care units (ICU).

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the results of patients with sepsis who were hospitalized in ICU, between September 1, 2017 and December 31, 2018. We recorded age, gender, co-morbidities, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) scores, length of mechanical ventilation, length of hospital stays, inotropic support, SI, MSI and ASI.

Results: Our study included 233 patients with sepsis. SI, MSI, ASI levels were found out to be statistically significantly higher in patients who did require inotropic support, compared with patients who did not receive inotropic support ($p < 0.05$). For SI, the area beneath the receiver operating characteristic (ROC) curve was 0.765 (95% confidence interval (CI): 0.706–0.818, $p = 0.0001$) and cut-off value for inotropic support was 1.06 (sensitivity: 77.2 %, 95% CI: 67.1-85.5; specificity: 70.3%, 95% CI: 62.2-77.6). For MSI, the area beneath the ROC curve was 0.753 (95% CI: 0.692–0.807, $p = 0.0001$) and cut-off value for inotropic support was 1.56 (sensitivity: 68.2%, 95% CI: 57.4-77.7; specificity: 70.3%, 95% CI: 62.2-77.6). For ASI, the area beneath the ROC curve was 0.707 (95% CI: 0.644–0.764, $p = 0.0001$) and cut-off value for inotropic support was 82.4 (sensitivity: 64.7%, 95% CI: 53.9–74.7; specificity: 70.3%, 95% CI: 6.22–77.6).

Conclusion: Our data showed all the shock indices had mid-level prediction power for the need of inotropes.

Key words: Inotrope, Intensive Care Unit, Shock Index, Modified Shock Index, Age Shock Index, Sepsis.

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Esra ÇAKIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım
Ünitesi Kliniği,
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi,
Talatpaşa Bulvarı, Ankara, Türkiye
Posta kodu: 06310,
Telefon: : +90 541 8307079,
Faks: +90 312 312 68 76,
E-mail: pavulonmouse@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
17.04.2020

Kabul tarihi / Accepted:
04.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.722382

Giriş

Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Sepsis, enfeksiyona düzensiz konak yanıtlarından kaynaklanır. Septik şok, altta yatan dolaşım, hücre ve metabolik anormalliklerin olduğu, mortaliteyi önemli ölçüde artıran sepsisin altkümeleridir (3). Sepsiste, üç terapötik ilke, sepsiste organ disfonksiyonunu ve sağkalımı büyük ölçüde iyileştirir. İlki erken ve uygun antimikrobiyal tedavi, ikincisi yeterli hücre perfüzyonunun sağlanması, üçüncüsü ise zamanında kaynak kontrolüdür. Çoklu organ sistemleri sepsis ve septik şoktan etkilenir (4). Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen septik hastalarda yaklaşık % 60-70 oranında eşlik eden kalp, böbrek veya son organ hasarı olmaktadır (5). Kritik hastalıklarda sistemlere ve kanıta dayalı çok yönlü yaklaşım, sonuçların iyileşmesine yardımcı olur. Yetersiz hücre perfüzyon durumunda organ hasarı hızlanır ve perfüzyonun yeniden sağlanması organ hasarını sınırlar. Perfüzyonu değerlendirmek, tedaviyi hedeflemek ve yeterli perfüzyonu sağlamak için en iyi yöntemler tartışmalıdır (4).

İnflamatuvar mediatörlerin salınması, yaygın vazodilatasyona, kapiller kaçak ve sistemik vasküler direncin azalmasına yol açar. İlk sıvı resüsitasyonundan sonra, inotrop tedavisi gerekir. Bu ajanlar vasküler direnci artırarak, sistolik kan basıncı (SKB), ortalama arter basıncı (OAB) yükselterek, kritik vücut dokuları ve organ sistemlerinin perfüzyonunu koruyarak etki eder (6).

Klinisyenler sepsis hastalarını taramaya yardımcı olacak, tedavi yönetimini kolaylaştıran ve sonuçları tahmin etmeye yardımcı olacak basit yöntemlere ihtiyaç duymaktadır. Bu yöntemler arasında kan basıncı, kalp atış hızına (KH) ek olarak organ fonksiyon bozukluğunun izlenmesi ve invaziv izlemler yer alır. Bu yöntemlerin çoğunluğu özellikle hastanın resüsitasyonunun erken evresinde rutin kullanım için karmaşık ve uygunluk bakımından zorluklar göstermektedir. Gizli kanama veya sepsis gibi durumlarda KH, SKB ve OAB gibi vital bulguların tek başına kullanımı ile klinisyenlerin göz ardı edilebileceği sonuçlar söz konusu olabilir (1). Bunun için geleneksel vital bulgulardan hesaplanan şok indeksleri kullanılmaya başlanmıştır. Şok indeksi (SI), modifiye şok indeksi (MSI) ve yaş şok indeksi (YSI) gibi vital bulgulardan ve yaş üzerinden hesaplanan indeksler hastaların klinik sonuçlarını ve tedavi gereksinimlerini belirlemede kullanılmaktadır (7,8).

Septik şokta inotrop kullanımının önemi ve yaygınlığı göz önüne alındığında, inotrop gereksinimini belirlemede nicel bir şok indeksi kullanımı inotrop desteğinin erken dönemde ön görmeye yardımcı olabilir. Bu amaçla çalışmamızda, YBÜ'ye yatan sepsis ve septik şok hastalarında SI, MSI ve YSI inotrop gereksinimini ön görmede kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışma Protokolü ve Hastaların Seçimi

Çalışmamız üçüncü düzey bir Anesteziyoloji ve Yoğun Bakım Ünitesi Kliniğinde retrospektif hasta kayıtlarının değerlendirilmesi ile yapıldı. Çalışmamıza 1 Eylül 2017 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında YBÜ'ye yatan 18 yaş ve üzerinde olan tüm sepsis ve septik şoktaki hastalar dahil edildi. Yoğun bakım ünitesine öncesinde inotrop desteği başlanarak yatırılan hastalar dışlandı. Çalışma için yerel etik kuruldan onam alındı (tarih: 24.12.2015 ve sayı no: E-15-709) ve çalışmacılar 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi Prensiplerine uygunluk ilkesini kabul edip çalışmayı gerçekleştirdi. Yoğun bakım ünitesine yatan her hasta ya da hastaya bakmakla yükümlü olan kişilerden, hastalara uygulanacak prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onayları alınmaktadır. Sepsis hastalarının yatış ya da sepsis anındaki yaşları, cinsiyetleri, eşlik eden hastalıkları [var (diyabetes mellitus, hipertansiyon, malignensi, v.b.) ya da yok], akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirme (APACHE II) II skoru (9), mekanik ventilasyon ve yatış süresi, mortalitesi, SI, MSI, YSI ile inotrop destek ihtiyacı olup olmadığına ait veriler dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Şok indeksleri hastanın YBÜ'ye kabulü ya da sepsis esnasındaki vital bulguları esas alınarak hesaplandı. SI = KH (kalp vurusu / dakika) / SKB (mmHg). MSI = KH (kalp vurusu / dakika) / OAB. YSI = Yaş x SI (10).

Septik şok, 2 veya daha fazla sistemik inflamatuvar yanıt sendromu kriterinin varlığı, şüpheli veya teyit edilmiş enfeksiyon, yeni başlayan son organ disfonksiyonu ve minimum 20 mL / kg kristaloid sıvı eşdeğeri ile yeterli sıvı resüsitasyonuna direnç gösteren hipotansiyon varlığı olarak tanımlandı (7). Septik şok için YBÜ'ye yatan hastalarda inotrop destek gereksiniminde, genel olarak yeterli son organ perfüzyonunu elde etmek için OAB \geq 65 mmHg üzerinde tutulması amaçlanmaktadır (11). Ünitimizde inotrop destek olarak tercih sırasında göre dopamin, terlipressin, adrenalin ve noradrenalin kullanılmaktadır. Çalışma döneminde hasta bakımı ve tedavi protokolleri standart olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya en az bir tür inotrop alan tüm sepsis hastaları infüzyon süresinden bağımsız olarak dahil edildi. İnotrop desteği alan ve almayan hastaların demografik ve klinik özellikleri ile şok indekslerinin sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca sepsis hastalarında yatış anında inotrop destek ihtiyacını belirlemede eşik değer için SI, MSI ve YSI değerleri ile inotrop desteğini ön görmede etkinliği değerlendirilmek için istatistiksel analizler yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS Inc., St. Louis, MO) 16.0 İstatistiksel Paket kullanılarak yapıldı. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları grafiksel olarak ve Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma veya

ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher exact testi uygulandı. İlişkinin ciddiyetini ifade etmek için olasılık olasılığı (OO) ve %95 güven aralığı (GA) kullanıldı. Receiver operating characteristic (ROC) analizi SI, MSI ve YSI parametrelerinin inotrop desteğini tahmin etmedeki kullanılabilirliğini değerlendirmek üzere yapıldı. Eğri altında kalan alan (AUC: area under the curve) > 0,9 için yüksek doğruluk, 0,7-0,9 arasında orta doğruluk ve <0,7 için düşük doğruluk olarak tanımlandı (12). P <0,05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma döneminde toplam 964 hasta YBÜ'ye yattı. Dışlama kriterlerine göre 19 hasta dışlandı. Yoğun bakıma yatan hastalardan 233 hasta sepsis ve septik şok tanısı alıp inotrop başlandığı için çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 70,5±16,1 yıl (ortalama ± standart sapma) ve ortalama yatış süresi 16,4±14,7 gün (ortalama ± standart sapma) olarak tespit edildi. Yoğun bakım ünitesi toplam mortalite oranı %32,3 (312/964), çalışmaya dahil edilen sepsis hastalarında mortalite oranı %43,3 (101/233) olup genel YBÜ mortalitesine göre daha yüksek bulundu. Sepsis hastalarının inotrop destek ihtiyacı oranı %37,7 (88/233) olarak bulundu. İnotrop destek alan ve almayan hastalar arasında yaş, cinsiyet ve mekanik ventilasyon süresi açısından istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). İnotrop destek alan hastalarda almayan hastalara göre, eşlik eden hastalık oranı, APACHE II skoru, yatış süresi, mortalite oranı, SI, MSI ve YSI istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 1).

Tablo 1. Sepsis hastalarının inotrop desteğine göre demografik ve klinik özellikleri, şok indeksleri

Demografik ve klinik özellikler	İnotrop Desteği		p
	Var (n=88)	Yok (n=145)	
Yaş, yıl ^a	70±17	70±15	0,710
Erkek cinsiyet, ^b	48 (54,5)	80 (55,1)	0,517
Eşlik eden hastalık, ^b	88 (100)	135 (93,1)	0,015
APACHE II, ^c	24 (12-49)	20 (12-34)	<0,001
Mekanik ventilasyon süresi, gün, ^a	4,8±4,7	5,6±4,9	0,310
Yatış süresi, gün ^a	19,3±17,6	14,7±12,3	0,021
Mortalite, ^b	55 (62,5)	46 (31,7)	<0,001
Şok indeksi, ^a	1,33±0,36	1,02±0,25	<0,001
Modifiye şok indeksi, ^a	1,87±0,61	1,39±0,3	<0,001
Yaş şok indeksi, ^a	94,05±38,62	76,1±19,4	<0,001

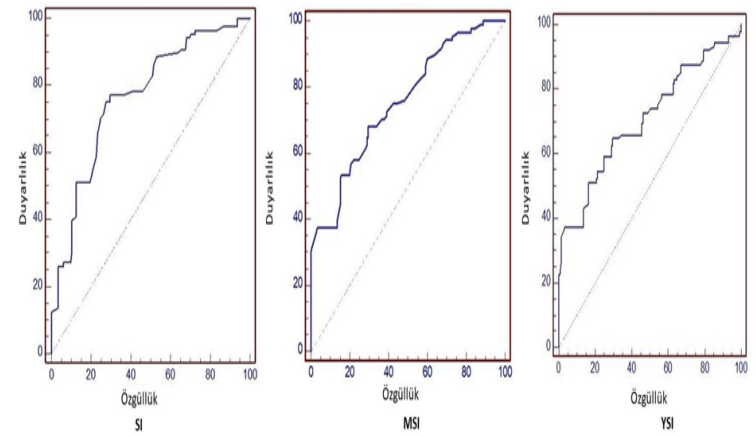
APACHE II: The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirme) score

^a ortalama ± standart sapma, ^b n (%), ^c ortanca (minimum-maksimum)

*P <0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Septik şok olan hastalarda SI, MSI ve YSI düzeylerinin transfüzyon açısından prediktif tanısal değerini belirlemek

için ROC analizi yapıldı. Şok indeksi için ROC eğrisi altındaki alan 0,765'tir (% 95 güven aralığı (GA): 0,706 - 0,818 P = 0,0001). İnotrop ihtiyacı için SI eşik değeri 1,06'dır (duyarlılık: %77,2, %95 GA: 67,1-85,5, özgüllük: %70,3, %95 GA: 62,2-77,6). MSI için ROC eğrisi altındaki alan 0,753'tür (% 95 GA: 0,692-0,807 P = 0,0001). İnotrop ihtiyacı için MSI eşik değeri 1,56'dır (duyarlılık: %68,2, %95 GA: 57,4-77,7, özgüllük: %70,3, %95 GA: 62,2-77,6). YSI için ROC eğrisi altındaki alan 0,707'dir (% 95 GA: 0,644-0,764 P = 0,0001). İnotrop ihtiyacı için YSI eşik değeri 82,4'tür (duyarlılık: %64,7, %95 GA: 53,9-74,7, özgüllük: %70,3, %95 GA: 62,2-77,6). ROC eğrileri Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. SI, MSI ve YSI indekslerinin inotrop destek ihtiyacı için ROC (Receiver operating characteristics) eğrileri

SI: Şok indeksi, MSI: Modifiye Şok İndeksi YSI: Yaş Şok İndeksi

Tartışma

Sonuçlarımıza göre YBÜ'ye yatan sepsis hastalarında SI, MSI ve YSI hesaplanarak hastaların inotrop destek almayacağı ön görülebileceği bulundu. Ayrıca, inotrop destek ihtiyacını ön görmede SI, MSI ve YSI için ROC eğrisi altında kalan alan 0,7-0,9 arası olup orta doğrulukta ve benzer etkinlikte olduğu tespit edildi. İnotrop desteği için eşik değer SI için 1,06, MSI için 1,56 ve YSI için 82,4 olarak bulundu.

Yoğun bakımlarda sepsis oranları %20- 50 arasında değişmektedir (4,13,14). Sepsisin mortalitesi ise %12-60 arasında olup genel YBÜ mortalitesine oranla daha yüksektir (2-5,15,16). İnotrop alanlarda eşlik eden hastalıklar, mortalite ve APACHE II skoru daha yüksek olarak rapor edilmiştir (6,7,13,14). Sonuçlarımıza bu bilgileri desteklemektedir. Yine sonuçlarımıza benzer şekilde septik şokta inotrop kullanma oranları %30-50 arasında olup, inotrop kullananların mortalitesi %40-60 arasında değişmektedir (13,17).

Sepsisteki yüksek ölüm hızı, tedavi kalitesi ve hastalığın karmaşık yapısı ile ilgilidir (15). Mikro dolaşım bozukluğu septik şoklu hastalarda doku hipoperfüzyonunun gelişiminde önemli rol oynar (18). Otoregülasyon kaybı ve septik şokun karakteristiği bölgesel ve mikrovasküler kan akımı

nın değişmesi hem merkezi hem de periferik doku perfüzyonunu tehlikeye sokar. Her ne kadar sepsisli hastalarda sistemik ve periferik dolaşım arasındaki ilişki yeterince anlaşılmasa da, periferik doku perfüzyonunun bozulması yüksek mortalite ile ilişkilidir (15). Hedefe yönelik erken tedavinin sonuçları iyileştirdiği bildirilmiş olmasına rağmen, kalp debisi ve oksijen satürasyonu gibi parametrelerin çoğu etkili bir perfüzyon göstergesi değildir. Mikro dolaşım, oksijen gereksinimlerini karşılamak için doku perfüzyonunun düzenlenmesinden sorumludur ve organ işlev bozukluğunun gelişimi ile ilişkilidir. Bu nedenle septik şoklu hastalarda perfüzyonun artırılması, mikro dolaşımın izlenmesi ve yönetilmesi önemlidir (18). Bu amaçla, septik hastalarda kan basıncını yeniden sağlamak ve organ işlevini düzeltmek için hacim genişlemesi yeterli olmadığında inotrop desteği yapılmalıdır (13,14,16).

Ayrıca, sepsisteki hastalarda yakın şok takibi, şokun erken tanısı ve tedavisi için bazı parametrelere ihtiyaç vardır. Bu parametreler hızlı, basit, non invaziv ve hastanın ileriye dönük tedavilerini ön gördüğü sürece daha değerli olmaktadır (19). Örneğin inotrop ihtiyacını belirlemek için perfüzyon indeksi kullanımı ve basitleştirilmiş akut fizyolojik skor 3 (SAPS 3) gibi parametreler vital bulgulara ek olarak kullanılması etkili bulunmuştur (15,20). Şok indeksleri vital bulgulardan elde edilen, basit, hızlı ve non invaziv şekilde hesaplanabilen parametrelerdir. Sistemik hipotansiyon başlamadan önce kardiyovasküler performanstaki değişiklikleri saptamak için kullanılmıştır (6). Bu yüzden özellikle inotrop destek ihtiyacı göstermede kullanılabileceği hipotezine dayanarak yaptığımız çalışmamızda üç şok indeksi de YBU'ye yatan septik şok hastalarında inotrop desteğini ön görmede etkili parametreler olarak kullanılabileceği bulundu. SI, MSI, YSI özellikle mortalite tahmininde kullanılmaktadır. Ancak şok indekslerinin inotrop desteğini belirlemede kullanılabilişliği konusunda kısıtlı bilgi vardır.

Yüksek SI, MSI ve YSI birçok çalışmada olumsuz klinik sonuçlar ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak yapılan çalışmalar farklı klinikler (acil veya YBU) ya da farklı hasta gruplarında (travma, kanama veya sepsis) yapılmıştır (1,7,8,21,22). Dolayısıyla olumsuz klinik sonuçları belirlemedeki eşik değerler ve şok indekslerinin doğruluk oranları farklılık göstermektedir. SI'nın normal aralığı 0,5-0,7 olup, >0,8 olması şok belirtisi olarak kabul edilmektedir (21). Mann ve ark. acil serviste sepsis hastaları üzerinde yaptığı çalışmada SI'nın >1,2 olmasının ilk 24 saatte inotrop desteği verilmesi ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (23). Çalışmamızda ise inotrop destek için eşik SI değeri 1,06 olarak bulundu. Diğer şok indeksleri olan MSI ve YSI'nin inotrop desteğini ön görmede kullanılabilişliği konusunda bilgi bulunmamaktadır. Sonuçlarımıza göre inotrop desteğini ön görmede MSI için eşik değer 1,56 ve YSI için eşik değer 82,4 olarak bulundu. Bu sınırlara ek olarak üç şok indeksi de inotrop desteğini ön görmede orta doğruluk (AUC: 0,7-0,9)

düzeyinde bulunmuştur. Septik şok hastalarında uygun zamanda ve yeteri kadar sıvı resusitasyonun ve inotrop desteğinin verilmesi mortaliteyi önemli ölçüde azaltmaktadır (6). İnotropların bu kadar önemli olduğu düşünülürse uygun zamanı belirlemek için vital bulgulara ek olarak hızlı, basit ve non invaziv şekilde hesaplanan şok indekslerinin kullanılabileceği çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçları septik şoktaki hastalara inotrop başlama kararını verirken klinisyenlere önemli bilgiler verebilir.

Çalışmamız retrospektif olmasından dolayı bazı kısıtlılıkları vardır. Hastalara hangi inotrop desteğinin verildiği, inotrop başlanma zamanı, hangi dozda ve desteğin ne kadar süreyle verildiği bilgisine ulaşılamamıştır. İnotrop başlama kriterleri standart olsa da hasta bazında ve klinisyenin kararına göre başlandığı için inotrop başlanması klinisyenden etkilenmiş olabilir.

Sonuç olarak septik şokta zamanında inotrop başlamak hastaların klinik sonuçlarını iyileştirecektir. Ancak inotrop başlama kararında uygun parametrenin ne olduğu net değildir. Sepsis şoktaki hastada SI, MSI ve YSI bu anlamda kolay hesaplanabilir ve orta doğruluk düzeyinde olması açısından inotrop başlama kararına yardımcı olabilir. Sonuçlarımıza göre, şok indeksleri inotrop desteğini belirlemede etkin gözükse de inotrop destek süresi veya inotrop destek türü seçimi konusunda fikir verememektedir. Dolayısıyla daha spesifik hasta gruplarında inotrop süre ve türünün de dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır.

Açıklamalar

Etik onam: Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 24.12.2015 tarih ve E-15-709 sayılı oluru ile yürütülmüştür







Kaynaklar

1. Tseng J, Nugent K. Utility of the shock index in patients with sepsis. *Am J Med Sci.* 2015;349(6):531-5.
2. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy313.
3. Ogura T, Nakamura Y, Takahashi K, Nishida K, Kobashi D, Matsui S. Treatment of patients with sepsis in a closed intensive care unit is associated with improved survival: a nationwide observational study in Japan. *J Intensive Care.* 2018;6:57.
4. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am.* 2017;97(6):1339-79.
5. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Kotecha AA, Murphree DH Jr, Barreto EF, Khanna AK, et al. Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):112.
6. Nagendran M, Maruthappu M, Gordon AC, Gurusamy KS. Comparative safety and efficacy of vasopressors for mortality in septic shock: A network meta-analysis. *J Intensive Care Soc.* 2016;17(2):136-145.
7. Torabi M, Moenaddini S, Mirafzal A, Rastegari A, Sadeghkhan N. Shock index, modified shock index, and age shock index for prediction of mortality in Emergency Severity Index level 3. *Am J Emerg Med.* 2016;34(11):2079-2083.
8. Jayaprakash N, Gajic O, Frank RD, Smischney N. Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction

- and mortality. *J Crit Care.* 2018;43:30-35.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
 10. Personett HA, Stollings JL, Cha SS, Oyen LJ. Predictors of prolonged vasopressin infusion for the treatment of septic shock. *J Crit Care.* 2012;27(3):318.e7-12.
 11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
 12. Wang JJ, Bae BK, Park SW, Cho YM, Lee DS, Min MK, et al. Pre-hospital modified shock index for prediction of massive transfusion and mortality in trauma patients. *Am J Emerg Med.* 2020;38(2):187-190.
 13. Kny KT, Ferreira MAP, Pizzol TDS. Use of vasopressin in the treatment of refractory septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(4):423-28.
 14. Zhou F, Mao Z, Zeng X, Kang H, Liu H, Pan L, et al. Vasopressors in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1047-59.
 15. Rasmy I, Mohamed H, Nabil N, Abdalah S, Hasanin A, Eladawy A, et al. Evaluation of Perfusion Index as a Predictor of Vasopressor Requirement in Patients with Severe Sepsis. *Shock.* 2015;44(6):554-9.
 16. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, Carrera P, Srivali N, Kittamongkolchai W, et al. Temporal trends in the utilization of vasopressors in intensive care units: an epidemiologic study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17(1):19.
 17. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
 18. Xu JY, Ma SQ, Pan C, He HL, Cai SX, Hu SL, et al. A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care.* 2015;19 (1):130.
 19. Holder AL, Gupta N, Lulaj E, Furgieue M, Hidalgo I, Jones MP, et al. A. Predictors of early progression to severe sepsis or shock among emergency department patients with nonsevere sepsis. *Int J Emerg Med.* 2016;9(1):10.
 20. Xing XZ, Wang HJ, Huang CL, Yang QH, Qu SN, Zhang H, et al. Prognosis of patients with shock receiving vasopressors. *World J Emerg Med.* 2013;4(1):59-62.
 21. Wira CR, Francis MW, Bhat S, Ehrman R, Conner D, Siegel M. The shock index as a predictor of vasopressor use in emergency department patients with severe sepsis. *West J Emerg Med.* 2014;15(1):60-6.
 22. Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, Schroeder DR, Weister TJ, Diedrich DA. Elevated Modified Shock Index Within 24 Hours of ICU Admission Is an Early Indicator of Mortality in the Critically Ill. *J Intensive Care Med.* 2018;33(10):582-8.
 23. Mann B, Hough C, Carlbon D. Shock Index as a Predictor of Hospital Outcomes in Patients With Sepsis. *Chest.* 2015;148(4_Meeting-Abstracts):350A.

Kalp Kapakları Bize ne Diyor?

What Do The Heart Valves Tell Us?

Sezen KOÇARSLAN¹ , Aydemir KOÇARSLAN² , Mehmet KİRİŞÇİ² , Erdinç EROĞLU² ,
Mehmet ACIPAYAM² , Alptekin YASIM² 

1 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.

2 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD.

Öz.

Amaç: Çalışmamızın amacı dejeneratif kalp kapak hastalıkları nedeniyle eksize kalp kapakçıklarının histopatolojik değişikliklerini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Dejeneratif kalp kapağı hastalığı olan 40 hastadan eksize edilen 28 tane aort kapağı ile 20 tane mitral kapak retrospektif olarak araştırmaya dahil edildi. 8 hastadan hem aort hem mitral kapak eksize edilmiştir. Hastalara ait klinik diagnostik bilgiler hastane bilgi sisteminden elde edildi. Kalp kapakları standart histopatolojik metotlar kullanılarak parafine gömüldü ve her blokta 3-4 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen Eozin ile boyalı preparatlar Olympus BX51 mikroskopu ile histopatolojik değişiklikler açısından değerlendirildi. Her vakanın mevcut histopatolojik slaytları orijinal tanıyı doğrulamak ve çeşitli mikroskopik değişikliklerin değerlendirmesini sağlamak için bağımsız olarak gözden geçirildi.

Bulgular: Hastaların 21(% 53)'i erkek, 19(% 47)'i kadındı. Hastaların yaş aralığı 20-88 idi. Ortalama yaş 59 olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalaması 60.7, erkeklerin yaş ortalaması 57.5 idi. Hastane bilgi sisteminden edinilen verilere göre hastaların 14 (% 35)'ünde hipertansiyon, 12 (% 30)'ünde hiperlipidemi, 9 (% 23)'ünde diyabetes mellitus, 10 (% 25)'ünde sigara öyküsü 6 (% 15)'sında koroner arter hastalığı mevcuttu. Fokal alanlarda normal histolojik yapının da seçilebildiği kapakların tamamında (% 100) değişen derecelerde fibrozis mevcuttu. 32 kapakta (% 67) kalsifikasyon mevcuttu. Altı kapakta (% 13) kemik ve kartilaj oluşumu birlikte izlendi. Kemik ve kartilaj oluşumu izlenen kapakların 4 (% 8)'ü aort, 2 (%4)'si mitral kapaktı. Tüm kemik oluşumu alanlarına kalsifikasyon da eşlik etmekteydi. Kemik metaplazisi görülme yaş ortalaması 60.8 idi. 27 kapakta (% 56) kronik inflamasyon, 11 kapakta (% 23) neoanjiyogenezis ve bir kapakta (% 2) endokardite bağlı nekroz ve abse formasyonu izlendi Kronik inflamasyonun lenfositler ve plazma hücrelerinden oluştuğu görüldü.

Sonuç: Kalp kapak dejenerasyonları kardiyovasküler risk faktörleri ile yakından ilişkilidir. Çok basamaklı moleküler yollar aracılığıyla gelişen aktif bir süreçtir. Kapak interstisyel hücreleri bu süreçteki başrol oyuncusudur.

Anahtar Kelimeler: Kalp kapakları, Dejenerasyon, Histopatoloji.

Abstract

Background: The aim of our study was to investigate the histopathological changes of excised cardiac valves due to degenerative heart valve diseases.

Methods: We collected and explored the histopathologic changes in 28 aortic valves and 20 mitral valves from 40 patients with Acquired Heart Valve Disease retrospectively. Both aorta and mitral valve were excised from 8 patients. Clinical diagnostic information about the patients was obtained from the hospital information system. Fragments of cardiac valve were processed using standard histopathological methods and embedded in paraffin tissue blocks. From each block, 3-4 µm-thick histological sections were cut and stained with hematoxylin-eosin. Slides stained with hematoxylin-eosin were evaluated under Olympus BX51 microscope for histopathological changes. In each case, the available histopathological slides were independently reviewed to confirm the original diagnosis and provide assessment of the various microscopic changes.

Results: 21 (53%) of the patients were male and 19 (47%) were female. The age range of the patients was 20-88. The average age was calculated to be 59. The average age of women was 60.7 and the average age of men was 57.5. According to the data obtained from the hospital information system, hypertension in 14 (35%), hyperlipidemia in 12 (30%), diabetes in 9 (23%), smoking history in 10 (25%) and coronary artery disease in 6 (15%) were present. There were varying degrees of fibrosis in all of the valves (100%) in which the normal histological structure was also observed in the focal areas. Calcification was present on 32 valves (67%). Six valves (13%) showed both bone and cartilage formation. The valves which exhibit bone and cartilage formation were 4 valves (8%) aorta and 2 valves (8%) mitral valve. All areas of bone formation were accompanied by calcification. The average age of bone metaplasia was 60.8. Chronic inflammation was observed in 27 valves (56%). Neoangiogenesis in 11 valves (23%) and necrosis and abscess formation due to endocarditis in one valve (2%) were observed. Chronic inflammation consisted of lymphocytes and plasma cells.

Conclusion: Heart valve degenerations are closely associated with cardiovascular risk factors. it is an active process that develops through multi-step molecular pathways. Valve interstitial cells are the lead player in this process.

Key words: Heart Valves, Degeneration, Histopathology

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN
Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji AD.

Kahramanmaraş Sütçü İmam
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Eğitim Araştırma Hastanesi
Avşar Mah, Batı Çevreyolu Bv
251/A, 46000
Onikişubat/Kahramanmaraş

Tel: 0 344 300 34 08
Faks: 0 344 300 34 09
e-mail: doktorsezen@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
06.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:
08.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.732991

Giriş

Kalp kapakları kompleks çok tabakalı yapılardır. Fibroblastlar, mezenkimal interstisyel hücreler, kollajen fibriller, elastik lifler ve bol miktarda proteoglikanlardan oluşur. Yaşa bağlı olarak kapaklarda kalınlaşma, opaklaşma, esneklik kaybı ve kapak çevresinde genişleme görülür. Yaşa bağlı bu değişikliklerin kollajen lif miktarındaki artışına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,2). Ancak çeşitli kapak hastalıkları nedeniyle cerrahi olarak eksize edilen kalp kapak materyallerinin histopatolojik incelenmesinde kıkırdak ve kemik doku oluşumu, kalsifikasyon ve inflamasyon gibi çok çeşitli patolojik bulguların varlığından söz edilmektedir (3,4). Biz de bu çalışmada kalp kapaklarında gördüğümüz histopatolojik bulguları ve bunların nedenlerini literatür bilgileri eşliğinde sunmayı hedefledik.

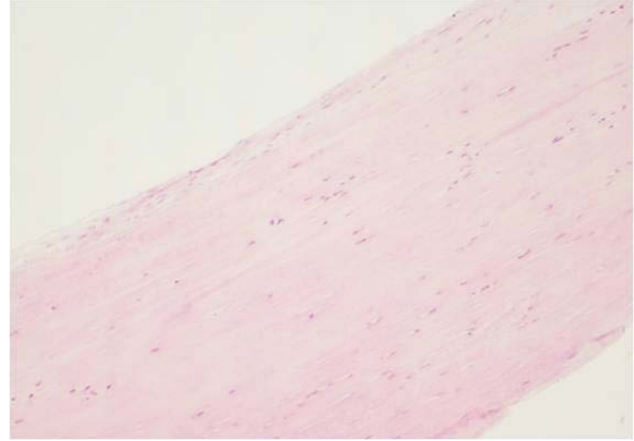
Materyal ve Metod

Bu histopatolojik çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik araştırmalar etik kurulundan izin alınarak (16/05/2018 tarih, 19 nolu karar), Tıbbi Patoloji ve Kalp Damar Cerrahisi Anabilim dallarında yapılmıştır. 2016-2020 yılları arasında, edinilmiş kalp kapağı hastalığı nedeniyle opere edilen 40 hastadan eksize edilen 28 tane aort kapağı ile 20 tane mitral kapak retrospektif olarak araştırmaya dahil edilmiştir. 8 hastanın hem aort hem mitral kapak materyalleri mevcuttu. Hastalara ait klinik diagnostik bilgiler hastane bilgi sisteminden elde edilmiştir. Kalp kapakları standart histopatolojik metotlar kullanılarak parafine gömülmüş ve her blokta 3-4 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Hematoksilin&Eozin ile boyalı preparatlar Olympus BX51 mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Her vakanın mevcut histopatolojik slaytları orijinal tanıyı doğrulamak ve çeşitli mikroskobik değişikliklerin değerlendirmesini sağlamak için bağımsız olarak gözden geçirildi.

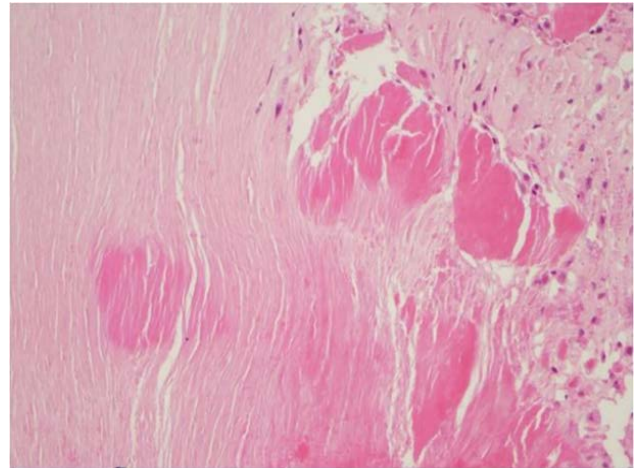
Bulgular

Hastaların 21(% 53)' i erkek, 19(% 47)' u kadındı. Hastaların yaş aralığı 20-88 idi. Ortalama yaş 59 olarak hesaplandı. Kadınların yaş ortalaması 60.7, erkeklerin yaş ortalaması 57.5 idi. Hastane bilgi sisteminden edinilen verilere göre hastaların 14 (% 35)'ünde hipertansiyon, 12 (% 30)'sinde hiperlipidemi, 9 (% 23)'unda diyabetes mellitus, 10 (% 25)'unda sigara öyküsü 6 (% 15)'sında koroner arter hastalığı mevcuttu. Fokal alanlarda normal histolojik yapının da seçilebildiği kapakların tamamında (% 100) değişen derecelerde fibrozis mevcuttu (Resim 1a,1b). 32 kapakta (% 67) kalsifikasyon mevcuttu (Resim 2). Altı kapakta (% 13) kemik ve kartilaj oluşumu birlikte izlendi (Resim 3). Kemik ve kartilaj oluşumu izlenen kapakların 4 (% 8)'ü aort, 2 (%4)'si mitral kapaktı. Tüm kemik oluşumu alanlarına kalsifikasyon da eşlik etmekteydi. Kemik metaplazisi görülme yaş ortalaması 60.8 idi. 27 kapakta (% 56) kronik inflamasyon, 11 kapakta (% 23) neoanjiogenezis ve bir kapakta (% 2) endokardite bağlı nekroz ve abse formasyonu

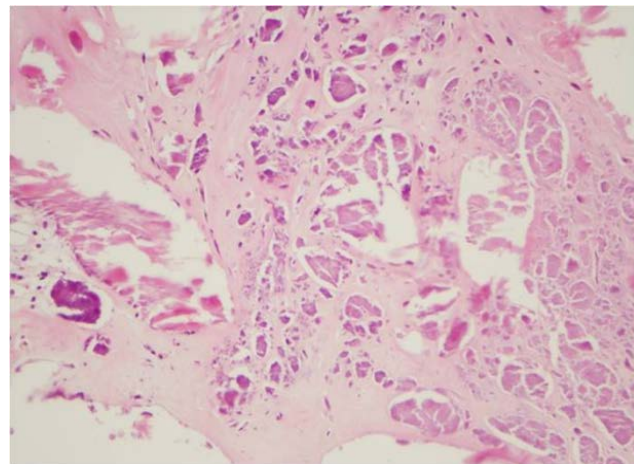
izlendi Kronik inflamasyonun lenfositler ve plazma hücrelerinden oluştuğu görüldü. (Resim 4a,b).



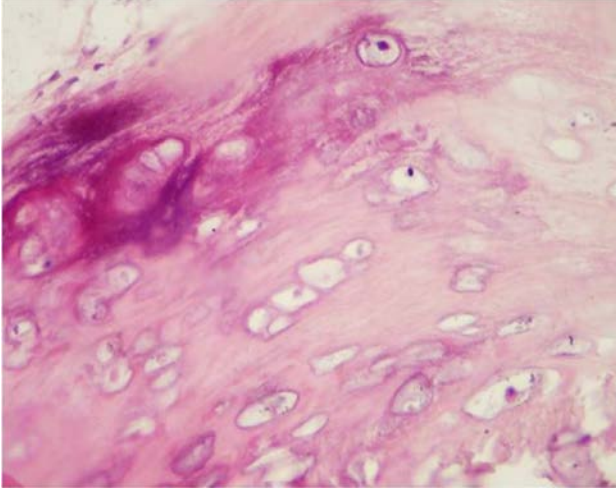
Resim 1a. Histopatolojik kesitte normal histolojik yapının korunduğu bir kalp kapağına ait yapı izlenmektedir (Hematoxilen&Eozin X100 objektif)



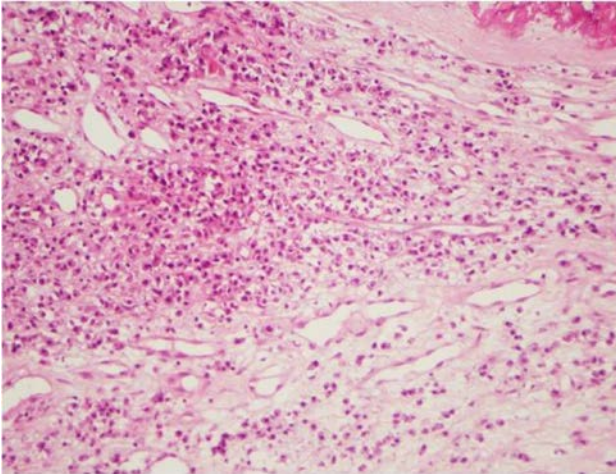
Resim 1b. Kaba kalın kollajen liflerden oluşan fibrozis alanı izlenmektedir (Hematoxilen&Eozin X200 objektif)



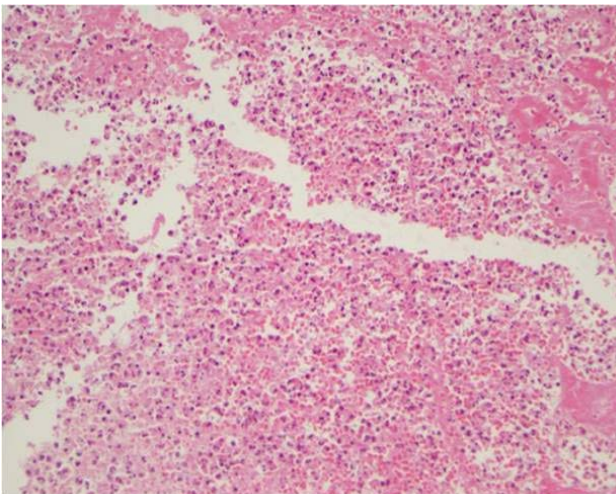
Resim 2. Bazofilik boyanan amorf granüller kalsifikasyon alanı izlenmektedir (Hematoxilen&Eozin X200 objektif)



Resim 3. Kısım kalsifiye osseo-kondromatöz metaplazi alanı izlenmektedir (Hematoksilen&Eozin X400 objektif)



Resim 4a. Çoğunluğu plazma hüresinden ve kısmen lenfositlerden oluşan kronik inflamasyon ve neoangiogenesis alanı izlenmektedir (Hematoksilen&Eozin X400 objektif)



Resim 4b. Endokardite bağlı abseseşen nekroz alanları izlenmektedir (Hematoksilen&Eozin X200 objektif)

Tartışma

Kalp kapakçıkları, yaşam boyu her kalp kontraksiyonuyla birlikte tekrarlayan, yüksek seviyelerde mekanik strese maruz kalır. Bu nedenle, fonksiyon bozukluğuna yol açan kümülatif hasara ve dejenerasyona uğraması şaşırtıcı değildir. Ayrıca konjenital biküspid aort kapak (BAK), mitral kapak prolapsusu ve romatizmal kalp hastalığı gibi durumlar da hasarın ve dejenerasyonun hız ve şiddetini daha da artırmaktadır (1,2). Literatürde edinsel kalp kapak hastalıkları nedeniyle eksiz edilen dejeneratör kapakların histopatolojik incelenmesinde kronik inflamasyon, kalsifikasyon, fibrozis, angiogenez, hemoraji, osseöz ve kartilajinöz metaplazi, adipojenik metaplazi gibi çok çeşitli bulgular saptanmıştır. Günümüze kadar yapılan araştırmalar dejeneratif kapak hastalıklarının patofizyolojisinin çok karmaşık olduğunu göstermiştir. Önceki çalışmalarda en sık aortta görülen kapak kalsifikasyonunun, wear and tear (aşınma ve yıpranma) dejenerasyonuna bağlı olarak pasif distrofik kalsifikasyon sürecinin bir parçası olarak kabul ediliyordu. Ancak daha yeni çalışmalar hipertansiyon, hiperlipidemi ve kronik inflamasyon gibi aterosklerozda görülen predispozitif faktörlerin neden olduğu kronik hasarın kalsifikasyon patogenezinde de etkili olduğunu ve hatta kalsifikasyondan önce gelebileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda da hastaların birçoğunda kapak dejenerasyonu için predispozitif faktörler olan hipertansiyon, hiperlipidemi, Diyabetes Mellitus ve çeşitli kardiyak vasküler hastalıklara sahipti. Bununla birlikte aterosklerozdan farklı olarak kalsifiye kapaklarda düz kas hücresi yerine osteoblasta benzeyen kapak interstisyel hücrelerinin (KİH) var olduğu ve bu hücrelerin kemik matriks proteinleri sentezleyerek kalsifikasyona ve ossifikasyona yol açtığı görülmüştür. (1-3). Galli ve ark.'nın in vivo çalışmasında kültür ettikleri KİH'lerin, uygun moleküler stimuluslar altında osteoblast, kondrosit ve adiposit gibi çok çeşitli metaplastik mezankimal hücrelere diferansiyasyon potansiyeline sahip olduklarını kanıtlamışlardır. İn vivo olarak hayat boyu günde 100000 siklus boyunca yüksek tansiyon ve dengelenmemiş kompresyon sonucu olarak stabil KİH'lerin tamamen diferansiyasyon metaplastik hücrelere değişiminin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Kalsifikasyonun ortada çıktığını göstermişlerdir. Kalsifik aort stenozlu 236 vakadan oluşan çalışmada şiddetli fibrozis (%100), kalsifiye nodüller (%100), neoangiogenezis (% 81), inflamasyon (% 71), kemik metaplazisi (% 6), adipojenik metaplazi (% 16), ve kartilajinöz metaplazi (% 7)bulgularını izlemişlerdir. Bu histopatolojik bulguların hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (3). Bizim çalışmamızda da değişen oranlarda fibrozis, kalsifikasyon, osseo-kondromatöz metaplazi ve neoangiogenezis ile kronik inflamasyon bulguları mevcuttu. Steiner ve ark. 178 kalsifiye aort kapağı incelenmesinde % 84.8 oranında kronik inflamasyon izlemişler ve kalsifiye aort stenozunun patogenezinde kronik inflamasyon zemininde KİH'lerin başrolü olduğunu belirtmişlerdir (5). Mohler ve arkadaşları kalsifiye kalp kapaklarından kültüre ettikleri miyofibroblast

benzeri hücrelerin osteoblast benzeri hücrelere fenotipik di-feransiyasyon gösterdiklerini ve kemik matrisi pro-tein ile pozitif boyandıklarını saptamışlardır (6). Yine çeşitli çalışmalar da kalsifiye kalp kapaklarında osteonektin, osteokalsin ve osteopontin gibi çeşitli kemik proteinlerinin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Steiner ve ark.'nın yaptığı çalışmada cerrahi olarak eksizye edilen 1177 kalp kapağının histolojik incelenmesinde yaklaşık % 11 oranında kemik ve/veya kartilaj formasyonu izlemişlerdir (7,8). Kalsifiye kapaklardaki kıkırdak oluşumunun, kemikte kırık iyileşmesinde görülene benzer şekilde endokondral ossifikasyon ile devamlılık gösterdiği saptanmıştır (9,10). Çalışmamızda da kartilaj ve kemik oluşumu beraberdi ve kalsifikasyon eşlik etmekteydi. Torre ve ark.'ları kalsifik aort kapaklarında %15.6 oranında osseöz ve/veya kondromatöz metaplazinin görüldüğünü, bu oranın BAK'ta %30.1'e yükseldiğini bildirmiştir. BAK, triküspit aortik kapak ve protez kapakları birbiri ile kıyasladığında; prostetik kapakta sadece kalsifikasyonun görüldüğünü, osteojenik veya kondrojenik metaplazi gibi metaplazi türlerinin görülmediğini saptamıştır. Protez kapaklarda görülen kalsifikasyonun distrofik kalsifikasyon olduğuna değinmiş, KİH'leri olmadığı için osteojenik ve kondrojenik metaplazi oluşmadığını savunmuştur. Triküspit ve BAK'larındaki osteojenik ve kondrojenik metaplazi oluşumundan KİH'lerin sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Ayrıca BAK'ının daha yüksek oranda metaplazi göstermesini daha fazla anormal hemodinamik basınca maruziyeti ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır. Erkek cinsiyet, ateroskleroz veya kronik böbrek hastalığı varlığı gibi durumlarda metaplazi görülme oranının arttığını bildirmişlerdir (4). Akahori ve ark.'ları aort stenozunun damar aterosklerozu ile aynı ortak mekanizmalar ile geliştiğini ve inflamasyon, hemoraji ve anjiogenezin aort stenozu gelişiminde kritik bir rol oynadığını ileri sürmüştür (11). Literatürdeki çalışmalarda da görüldüğü üzere kronik hasarlayıcı faktörlere sekonder olarak KİH'lerin aktive olup, bir yanıt oluşturduğu aşikârdır. Ancak KİH'lerin yanıt olarak osteojenik, kondrojenik veya adipojenik hücrelere nasıl diferansiyasyon gösterdiği henüz net olarak açıklanamamıştır. İn vivo moleküler çalışmalar; kronik haşsara cevap olarak makrofajların koordinasyonunda IL1 β , IL6, IL8, TNF- α , IGF-1, TGF- β gibi sitokinlerin aracılığıyla KİH'lerin diferansiyasyona uğradığını göstermektedir (12-14). Vasküler yatakta aterosklerozda rol oynayan subendotelial peri-sit benzeri düz kas hücre ağı gibi, kalp kapaklarındaki histopatolojik değişikliklerden sorumlu olan, fibröz tabaka boyunca yerleşmiş, miyofibroblast benzeri KİH'ler mevcuttur. Kronik hemodinamik haşsara bağlı olarak kan dolaşımındaki lenfositler, monositler ve mast hücreleri kalp kapağına girer ve orada çeşitli pro-inflamatuar moleküller, sitokinler ve kemokinler salgılayarak miyofibroblast benzeri KİH'leri uyarırlar. Aktive olan KİH'ler osteojenik, adipojenik veya kondrojenik hücrelere fenotipik diferansiyasyon gösterirler (15,16). Hemodi-

namik stres altındaki KİH'ler oksitlenmiş lipid türleri ile karşılaştığında kapak içinde lipid birikimi başlar. Bu durumda KİH'ler tarafından eksprese edilen toll like reseptörler (TLRs) ve NF-kB yoluyla doğal immün yanıt aktive edilir. Böylelikle kapakta B ve T lenfositler (CD4+ / CD8 + hücre oranı 3:1) ile plazma hücrelerinden oluşan kronik inflamatuvar infiltrat birikmeye başlar ki; TLRs ve bu durum KİH'lerinin çeşitli hücre tiplerine diferansiyasyonunu uyarır (4,16,17). Fibrozis de kapak dejenerasyonlarında sık karşılaşılan bir histolojik bulgudur. Kollajen içeren ekstraselüler matris proteinlerinin aşırı üretimi ve birikimi sonucu dokularda skarlaşma ve sertleşme olarak tanımlanır. Kalp kapaklarında kollajeni KİH'ler üretir. Kollajenin aşırı üretiminden artmış TGF-beta, tenascin ve proteoglikanlar sorumlu tutulmaktadır ki, bu sitokinlerin osteojenik, kondrojenik ve adipojenik metaplazi gibi çeşitli diferansiyasyonları tetiklediği belirtilmektedir (18). Normal kalp kapakları avasküler yapıdadır. Sistemik kan akımından direkt difüzyon ile oksijenlenirler. Ancak çeşitli patolojik durumlarda neovaskülarizasyona yol açan anjiogjenik faktörler eksprese etmeye başlarlar. Anti-anjiogjenik faktör olan chondromodulin'in kalp kapaklarında angiogenezisi engelleyerek kardiyak kapak fonksiyonunu koruduğu gösterilmiştir (19). Bu durum angiogenezisin kardiyak kapak hastalığının progresyonuna neden olduğu görüşünü desteklemektedir ki; Akahori ve ark.'ları dejeneratif kalp kapaklarında neoangiogenezis ve buna bağlı hemoraji odakları saptamışlardır (11). Bizim çalışmamızda da kronik inflamasyon gösteren kalp kapaklarında inflamasyon çevresinde neoangiogenezis mevcuttu. Çalışmamızdaki mevcut klinik bulgular ve histopatolojik değişiklikler literatür ile kısmen uyumluluk göstermektedir. Ancak dejeneratif kapak hastalığı görülme yaş ortalaması literatüre göre düşük saptanmıştır. Ayrıca kadın hasta yaş ortalaması erkeklere göre biraz yüksekti. Bu dejeneratif değişikliklerin toplumumuzda daha erken yaşta görülmesi ve kadınlarda daha ileri yaşta görülmesinin yaşam tarzı, cinsiyet, sosyoekonomik düzey ve çeşitli coğrafik ve etnik nedenlere bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, retrospektif histopatolojik analiz olması, hastaların klinik diagnostik verilerinin tam olarak elde edilememesi çalışmayı sınırlandırıcı faktörler olmuştur. Ancak biz yine de az veriyle de olsa çalışmamızın literatüre katkıda bulunacağını umut ediyoruz. Sonuç olarak; kalp kapak dejenerasyonlarının kardiyovasküler risk faktörleri ile yakından ilişkili olduğu açıktır. Normale göre artmış olan hemodinamik stres ve BAK gibi yapısal anomaliler patogeneze tetikleyici rolü üstlenmektedir. Eskiden tamamen pasif dejenerasyon süreci olarak kabul edilen histopatolojik değişikliklerin aslında çok basamaklı moleküler yolaklar aracılığıyla gelişen aktif bir süreç olduğu teyit edilmiştir. Bu süreçteki başrol oyuncusunun KİH'ler olduğu ispatlanmıştır. Kapaklardaki bu yeniden yapılanma hem özgün hem de dikkate değerdir ve temel olarak hastalığın şiddeti ile doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte

yeni oluşan ve yavaş bir turnover ile karakterize olduğu bilinen metaplastik doku türleri için tekrar yeniden yapılanma son derece olanaksız bir durumdur. Predispose faktörlerin yaşam boyu ortadan kaldırılması, dejeneratif metaplastik değişikliklerin oluşumunu engelleyebileceğini düşündürmektedir. Daha kapsamlı ve geniş çalışmalarla söz konusu moleküler yolları inhibe ederek, histopatolojik metaplastik değişimleri engelleyecek çeşitli farmakolojik ajanların geliştirilmesinin medikal tedaviye yardımcı olacağı ümidindedim.

Etik Onam: Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (16/05/2018 tarih, 19 nolu karar).

Kaynaklar

1. Stacey E. Mills. Histology for Pathologists. Fourth Ed. Philadelphia Pensilvanya: Lippincott Williams. 2013. 563-84
2. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Ninth Edition. Philadelphia Pensilvanya: Elsevier. 2014
3. Galli D, Manuguerra R, Monaco R, Manotti L, Goldoni M, Becchi G et al. Understanding the structural features of symptomatic calcific aortic valve stenosis: A broad-spectrum clinico-pathologic study in 236 consecutive surgical cases. *Int J Cardiol.* 2017;228:364-74.
4. Torre M, Hwang DH, Padera RF, Mitchell RN, VanderLaan PA. Osseous and chondromatous metaplasia in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovasc Pathol.* 2016;25(1):18-24.
5. Steiner I, Krbal L, Rozkoš T, Harrer J, Laco J. Calcific aortic valve stenosis: Immunohistochemical analysis of inflammatory infiltrate. *Pathol Res Pract.* 2012;208(4):231-4.
6. Mohler ER 3rd, Chawla MK, Chang AW, Vyavahare N, Levy RJ, Graham L. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis.* 1999;8(3):254-60.
7. Steiner I, Kasparová P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves: a histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch.* 2007;450:653-57.
8. Mirzaie M, Schultz M, Schwartz P, Coulibaly M, Schöndube F. Evidence of woven bone formation in heart valve disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(3):163-9.
9. Groom DA, Starke WR. Cartilaginous metaplasia in calcific aortic valve disease. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(6):809-12.
10. Mohler ER 3rd. Mechanisms of aortic valve calcification. *Am J Cardiol.* 2004;94(11):1396-402.
11. Akahori H, Tsujino T, Masuyama T, Ishihara M. Mechanisms of aortic stenosis. *J Cardiol.* 2018 ;71(3):215-20.
12. Watson KE, Boström K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer LL. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify. *J Clin Invest.* 1994;93(5):2106-13.
13. Tintut Y, Demer L. Role of osteoprotegerin and its ligands and competing receptors in atherosclerotic calcification. *J Investig Med.* 2006;54(7):395-401.
14. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(5):561-77.
15. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103(11):1522-8.
16. Venardos N, Nadlonek NA, Zhan Q, Weyant MJ, Reece TB, Meng X et al. Aortic valve calcification is mediated by a differential response of aortic valve interstitial cells to inflammation. *J Surg Res.* 2014;190(1):1-8.
17. West XZ, Malinin NL, Merkulova AA, Tischenko M, Kerr BA, Borden EC, et al. Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with

novel endogenous ligands. *Nature* 2010;467:972-6.

18. Jones PL, Jones FS. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000;19:581-96.

19. Yoshioka M, Yuasa S, Matsumura K, Kimura K, Shiomi T, Kimura N, et al. Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angio-genesis. *Nat Med* 2006;12:1151-9.

The Diagnoses and Sociodemographic Characteristics of Children and Adolescents Treated in a University Hospital Psychiatry Inpatient Service

Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Servisinde Tedavi Edilen Çocuk ve Ergenlerin Tanıları ve Sosyodemografik Özellikleri

Hamza AYAYDIN¹ 

1 Harran University Faculty of Medicine, Department of child and adolescent mental health and diseases, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: The purpose of this study was to perform a retrospective file examination of the sociodemographic characteristics, symptoms leading to admission, length of stay in the inpatient unit, diagnoses, and psychotropic drugs used by children and adolescents who were treated in the psychiatric inpatient unit.

Materials and Methods: The records of patients aged under 18 (n=85) receiving treatment on an inpatient basis at the Harran University Medical Faculty Psychiatry Department inpatient unit between 1 August, 2016, and 1 September, 2018, were screened retrospectively. Case data were assessed using a data form produced by the author in terms of age, sex, parental ages, symptoms resulting in admission, diagnoses received, length of hospitalization, presence of multiple hospitalizations, and psychotropic drug use. Case diagnoses were based on clinical interviews using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) criteria. SPSS 23.0 software (SPSS Inc., Chicago, USA) was used for statistical analysis. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results: Fifty-six of the patients included in the study were female and 29 were male. Major depressive disorder was the most frequent diagnosis among the patients (n: 30, 35.3%). The mean duration of hospitalization was 20.6 ± 19.6 days. Eighty-five (100%) of the 85 patients had used one psychotropic agent during treatment. Antipsychotics were the most preferred drug group in our study (87.6%).

Conclusions: Mood disorders constituted the most common reason for hospitalization. Psychotropics were used by all patients during hospitalization. Schizophreniform disorder and substance-related disorders were significantly higher in boys, while rates of conduct disorder and borderline personality disorder were significantly higher in girls. Since child and adolescent in-patient units are not available in all provinces, in clinical practice treatment is administered on an inpatient basis in adult psychiatric units. It is important for patients to be followed-up by child and adolescent psychiatry specialists in terms of being treated under emergency conditions without having to wait in line for treatment by being hospitalized in adult psychiatric units in places where there are no in-patient units for children and adolescents.

Key Words: Child, Adolescent, Inpatient treatment, Pharmacotherapy

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi gören çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri, yatışa neden olan semptomlar, yataklı birimde kalış süresi, tanı ve kullanılan psikotrop ilaçlar geriye dönük dosya taraması ile incelenmesiydi.

Materyal ve Metod: Harran üniversitesi tıp fakültesi psikiyatri anabilimdalı yataklı servisinde 1 Ağustos 2016 – 1 Eylül 2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören on sekiz yaş altı hastaların (n:85) dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Olgulara ait veriler araştırmacı tarafından oluşturulan veri formu kullanılarak yaş, cinsiyet, ebeveyn yaşları, yatışa neden olan semptomlar, aldıkları tanılar, yatış süresi, çoklu yatışlarının olup olmadığı ve psikotrop kullanımı açısından değerlendirilmiştir. Olgulara ait tanılar ruhsal bozukluklar için tanımsal ve istatistiksel el kitabı 5. baskı (DSM-5) kriterlerine göre klinik görüşmeyle konulmuştur. İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) paket programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 56'sı kız, 29'ü erkek cinsiyetteydi. Hastaların en fazla aldığı yatış tanısı Major Depresif Bozukluk'du (n: 30, %35,3). Hastaların ortalama yatış süreleri 20.6 ± 19.6 gündü. 85 hastanın içinden 85'ü (%100) tedavi sürecinde bir psikotrop ajan kullanmıştır. Çalışmamızda en çok tercih edilen ilaç grubunun antipsikotikler olduğu gözlenmiştir (%87,6).

Sonuç: Yatışların en sık sebebinin duygudurum bozuklukları oluşturmaktadır. Çalışmamızda yer alan hastaların tümünde servis yatışı sırasında psikotrop kullanılmıştır. Şizofreniform bozukluk ve madde ile ilişkili bozukluklar erkeklerde anlamlı düzeyde yüksekken, davranım bozukluğu ve sınırdaki kişilik bozukluğu kızlarda anlamlı düzeyde daha yüksek çıkmıştır. Çocuk ve ergenler için yataklı servislerin her ilde olmaması nedeniyle klinik pratikte erişkin psikiyatri servislerine yatırılarak tedavi uygulanmaktadır. Hastaların çocuk ve ergenler için yataklı servislerin olmadığı yerlerde erişkin psikiyatri servisine yatırılarak çocuk ve ergen psikiyatristi uzmanı tarafından takip edilmeleri, hastaların acil durumlarda tedavi edilmeleri ve tedavi için sıra beklememeleri açısından önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Ergen, Yataklı tedavi, İlaç tedavisi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Hamza AYAYDIN (M.D.)
Harran University
Faculty of Medicine,
Department of child and adolescent
mental health and diseases,

Osmanbey Yerleşkesi,
Şanlıurfa-Mardin Karayolu Üzeri
18.Km, 63290
Haliliye/Şanlıurfa, Turkey

Fax: +904143183190,
Tel: +90414344444-4778,
+905376636828.

e-mail:
drhamzaayaydin@yahoo.com,

Geliş tarihi / Received:
12.02.2020

Kabul tarihi / Accepted:
20.05.2020

DOI: 10.35440/hutfd.688169

Introduction

The point prevalence of mental disorders in children and adolescents is 15%, with a reported lifetime prevalence of 25-30% (1-6). One epidemiological study from Turkey reported an overall prevalence of any psychopathology of 37.6% without impairment criteria, and of 17.1% with impairment criteria (7).

If untreated, psychological disorders in childhood and adolescence can result in irreversible processes (attempted suicide, substance use, delinquency, and dropping out of education). These psychological disorders can also affect adult life. The general societal incidence of mental disorders is 26% (8), 75% of these beginning before the age of 25 and 50% before the age of 16 (9). Early diagnosis and treatment is therefore very important, and it is also important for cases with psychiatric disorders too severe to be treated on an outpatient basis to be treated in child and adolescent mental health inpatient services. Under acute conditions, however, insufficient beds in child and adolescent mental health inpatient services and/or these being geographically remote can mean that rapid treatment is delayed. Adult psychiatric units may therefore need to be used for acute psychiatric treatment of children and adolescents.

One study from the USA showed an increase in in-patient admission in the previous 10 years and in psychotropic use, with a decrease being observed in mean length of stay in child and adolescent mental health inpatient services (10). Additionally, a study from Europe evaluating a six-year period reported an increase in admissions during the course of adolescence (11). The restricted number of child and adolescent inpatient services in Turkey means that the number of studies on the subject is also limited. Indeed, some studies on the subject have involved children and adolescents admitted to adult psychiatric inpatient services. Coşkun et al. reported psychotic disorders, mood disorders, and dissociative disorders as the most commonly detected psychiatric conditions (12). A retrospective study showed longer durations of hospitalization in adolescents diagnosed with psychotic disorders (13). Another retrospective study reported major depression as the most frequent diagnosis, while psychotic disorders were associated with the longest hospital stay (14).

One study reported that improvement levels on the Clinical Global Impression Scale increased in line with length of hospitalization (15). Young people admitted to the child and adolescent inpatient services exhibited significant progress in the individual, familial and other social domains in the process from time of admission to discharge (16).

The purpose of this study was to perform a retrospective file examination of the sociodemographic characteristics, symptoms leading to admission, length of stay in the inpatient unit, diagnoses, and psychotropic drugs used by children and adolescents treated after admission by a specialist

child and adolescent psychiatrist to the Harran University Medical Faculty Psychiatric Inpatient Unit between August 2016 and September 2018.

Materials and Methods

The records of patients aged under 18 (n=85) receiving treatment on an inpatient basis at the Harran University Medical Faculty Psychiatry Department inpatient unit between 1 August, 2016, and 1 September, 2018, were screened retrospectively. Case data were assessed in terms of age, sex, parental ages, symptoms resulting in admission, diagnoses received, length of hospitalization, presence of multiple hospitalizations, and psychotropic drug use using a data form produced by the author. Diagnoses were based on clinical interviews using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) criteria (17). No other tool was routinely employed at diagnostic evaluation. Diagnoses were defined as discharge diagnoses confirmed by a member of the child and adolescent mental health and diseases academic staff. The study was approved by the Harran University Medical Faculty Ethics Committee (session No.09, decision No.04, dated 09-06-2018). SPSS 23.0 software (SPSS Inc., Chicago, USA) was used for statistical analysis. All parameters and percentages were calculated using descriptive statistics. Categorical variables were analyzed using Pearson's Chi-Square test. Standard deviation and minimum-maximum values were also calculated for some parameters. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Distributions of patients' sociodemographic data, presence of familial psychiatric history, presence of repeat admissions, treatment prior to hospitalization, history of substance use, length of hospitalization, and principal symptoms resulting in admission are shown in Table 1. Distribution of patients' main symptoms responsible for admission are shown in Table 2. Diagnostic data for in-patients are shown in Table 3, and psychotropic drug use rates and minimum and maximum dosages are given in Table 4. In addition, catatonia was accompanied by 14.1% (n=12) of patients with psychiatric disorders.

Discussion

This retrospective study assessed children and adolescents admitted for in-patient treatment to an adult psychiatric inpatient unit by a specialist child psychiatrist in terms of sociodemographic characteristics, symptoms resulting in admission, length of hospitalization, diagnoses, and psychotropic drug therapies.

Female gender predominated among adolescents receiving in-patient treatment in our study. Although one study reported equal gender rates (18), female predominance has generally been observed, consistent with the present

study (1, 12, 19).

Table 1. Distribution of patients' sociodemographic characteristics and main symptoms responsible for admission

Parameters	N (%)	Mean \pm SD	Min-Max
Age			
Female	56(65.9%)	15.2 \pm 1.6	11-17
Male	29(34.1%)	15.6 \pm 1.3	12-17
Education (years)		8 \pm 2.7	0-12
Mother's age		46.2 \pm 6.4	33-60
Father's age		49.9 \pm 7.2	35-68
Length of stay		20.6 \pm 19.6	1-140
Care provider			
The family	77(90.6%)		
Official institution	8(9.4%)		
Place of residence			
Village	10(11.8%)		
District	25(29.4%)		
City	50(58.8%)		
Province of residence			
The study province	68(80%)		
Outside the province	17(20%)		
Psychiatric history in the family	35(41.2%)		
Repeat admission	8(9.4%)		
Treatment prior to admission	56(65.9%)		
History of substance use	8(9.4%)		

Table 2. Distribution of patients' main symptoms responsible for admission

Main symptoms	N (%)
Sleeplessness, hyperactivity, irritability	18(21.2%)
Hallucination (auditory/visual)	16(18.8%)
Suicidal ideation, attempted suicide	13(15.3%)
Refusal to speak, eat, or drink	12(14.1%)
Harming self or surroundings	8(9.4%)
Restricted eating, nausea, vomiting	6(7.1%)
Obsession, anxiety	6(7.1%)
Skepticism	2(2.4%)
Introversion, self-talk	2(2.4%)
Substance use	2(2.4%)

Mood disorders constituted the most common reason for admission (60%), the most frequent being major depressive disorder (35.3%). The most common diagnoses after mood disorders were psychotic disorders (18.8%), neurodevelopmental disorders (10.6%), and dissociation disorders (10.6%). Mood (38.2%) and psychotic disorders (25.7%) were also the most common conditions in an overseas study evaluating 332 children and adolescents treated as in-patients in the psychiatric unit (20). However, in another overseas study evaluating 233 cases, mood disorders were again the most common diagnostic group, but second place was occupied by anxiety disorder. Interestingly, psychotic disorders represented the least frequently observed group (10). A study from Australia retrospectively evaluating 72 adolescents in 2017-2018 mood (56.9%) and anxiety disorders (25%) as the two most common diagnoses, followed by psychotic (4.2%), autism spectrum (4.2%), somatoform (2.8%), eating (2.8%) and personality (1.4%) disorders (21). In another study, admissions to an acute inpatient service (for adolescents aged 12–18 years)

were reviewed over a 14-month period. Mood and trauma and stressor-related disorders were the most common diagnoses - depression (49%), post-traumatic stress disorder (PTSD) and acute stress disorder (ASD) (32%), anxiety (12%), bipolar disorder (6%), adjustment disorder, eating disorder, psychosis (4.5%) and ADHD (3%) (22). In a study from Japan of patients being treated in a child and adolescent psychiatric unit, approximately 17% of patients suffered from obsessive-compulsive disorder (OCD), 14% had eating disorders (mostly anorexia nervosa), 13% had pervasive developmental disorders (PDD), 11% had anxiety disorders other than OCD, 9% had adjustment disorders, 8% had ADHD, 6% were diagnosed with schizophrenia, and 6% had mood disorders. The mean age of the patients in that study was 12.8, and the majority were girls (23). A more recent study assessed suicidality in psychiatrically hospitalized children and adolescents (n=1309) and reported that mood disorder and PTSD, and cannabis and alcohol use, as well as female gender and age \geq 13 years were more frequent in suicidal patients. In addition, diagnoses including mood disorder (70.5%), externalizing disorder (40%), PTSD (17.5%), ASD (10.1%), anxiety disorder (7.7%), intellectual disability (7.3%) and eating disorder (1.2%) were reported (24). Another study comparing data from 2008 and 2009 with data from 2010 in a child and adolescent psychiatric unit described depressive disorder and ADHD as the most common diagnoses in both periods, and also determined no difference between the two periods in terms of length of hospitalization (25). A more recent study of trends in the psychiatric hospitalization of children and adolescents in Spain in 2005-2015 reported hospitalizations due to eating disorders as the most frequent and continuous trend throughout the study period, rising by a minimum of 7.8% until 2015 (26).

Çoşkun et al. performed a retrospective assessment of admission symptoms, psychotropic drug use, lengths of stay, and diagnoses received among child and adolescent patients admitted to a psychiatric inpatient services over a five-year period. Those authors reported mood disorders (33%), psychotic disorders (26%), and dissociative disorders (20%) as the most commonly detected psychiatric conditions. Mood disorders were also the most frequent diagnosis in Usta et al.'s study, with major depression at 41.1%, bipolar disorder at 26.2%, conduct disorder at 9%, and psychotic disorders at 8.7% being the four most common diagnostic groups (14). Mood disorders (57.7%) and psychotic disorders (8.1%) were also the most frequent diagnoses in Özbaran et al.'s study (15). Another study reported mood disorders (depression 32.6%, bipolar disorder 13% and psychotic disorders 21.7%) as the most frequent diagnostic group (27). In Eray et al.'s study, the most frequent diagnoses, in descending order, were depression (47.3%), psychotic disorders (11.8%) and eating disorders (8.1%) (28). Güvenir et al. reported mood disorders

(37.7%), psychotic disorder (24.3%), abuse (11%), and anxiety disorders (11%) as the most frequently seen diagnoses among patients hospitalized for treatment (16). Conduct disorder (44.3%) predominated in another study (18). Substance abuse (24.8%), substance addiction (15.4%), depression (19.3%), bipolar disorder (12.3%), and psychotic disorder (8%) were also reported (18). This may be due to the mental health and diseases hospital where the study was performed being a regional hospital and to chronic patients and those who cannot be treated on an out-patient basis being referred to it (18). The prevalence of conduct disorder in the present study was at a moderate level of 8.2%. Neurodevelopmental disorders were observed at a rate of 10.6%, and comorbid conditions rather than these disorders were generally the reason for admission. Hospitalization with dissociative identity disorder (DID) was observed at a rate of 10.6%. Some unit studies have reported no diagnoses of DID (14, 18), while others have reported rates of up to 20% (12, 13). These differences suggest that the type and nature of in-patient unit affects patients' diagnosis distributions.

Eray et al. described suicidal ideation or suicide attempts (26.3%), unhappiness (12.4%), irritability (10.8%), psychotic symptoms (15.7%) and refusal to eat or binge eating (7.6%) as the symptoms most commonly responsible for hospitalization (28). In another study, suicidal ideation, attempted suicide (27.3%), hallucination (auditory/visual) (20%), irritability and aggression (19%), and unhappiness, anhedonia and withdrawal (17.8%) were reported as the symptoms most commonly responsible for hospitalization (12). In agreement with these studies, sleeplessness, hyperactivity, irritability (21.2%), hallucination (auditory/visual) (18.8%), suicidal ideation, attempted suicide (15.3%), and refusal to speak, eat, or drink (14.1%) were the symptoms most commonly responsible for hospitalization in the present study. The frequencies of the main symptoms responsible for hospitalization and discharge diagnoses (mood disorders and psychotic disorders) in the present study were also compatible with previous research.

In the present study, schizophreniform disorder and substance-related disorders were seen at significantly higher rates in boys, while rates of conduct disorder and borderline personality disorder were significantly higher in girls. In another study, psychotic diagnoses were common among boys, while dissociative disorder and mood disorders were more common among girls (12). In a different study, substance dependence and ADHD were more frequent in boys, and depression and PTSD diagnoses in girls (18). Since patients were not admitted if the accompanying individual was unable to stay with them, further studies are needed to assess whether these diagnostic variations are significant. In addition, the structure and type of the inpatient ward appear to affect the distributions of diagnoses in terms of gender.

Table 3. Diagnostic data for in-patients

Diagnosis	N (%)	Female N (%)	Male N (%)	p
Depressive disorders:	30(35.3%)			
<i>Major depressive disorder</i>	30 (35.3%)	21 (37.5%)	8 (27.5%)	.361
Bipolar and related disorders:	21(24.7%)			
<i>Bipolar 1 disorder</i>	21(24.7%)	14(25%)	7(24.1%)	.930
Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders:	16(18.8%)			
<i>Schizophrenia</i>	8(9.4%)	4(7.1%)	4(13.7%)	.313
<i>Schizophreniform disorder</i>	8(9.4%)	2(3.5%)	6(20.6%)	.01
Neurodevelopmental disorders:	9(10.6%)			
<i>Intellectual disability</i>	4(4.7%)	3(5.3%)	1(3.4%)	.694
<i>Autism spectrum disorder</i>	1(1.2%)	1(1.7%)	0(0%)	.469
<i>ADHD</i>	6(7.1%)	6(10.7%)	0(0%)	.067
Dissociation disorders:	9(10.6%)			
<i>Dissociative identity disorder</i>	9(10.6%)	7(12.5%)	2(6.8%)	.426
Borderline personality disorder	7(8.2%)	7(12.5%)	0(0%)	.047
Conduct disorder	7(8.2%)	7(12.5%)	0(0%)	.047
OCD and related disorders:	6(7.1%)			
<i>OCD</i>	6(7.1%)	4(7.1%)	2(6.8%)	.966
<i>Body dysmorphic disorder</i>	1(1.2%)	1(1.7%)	0(0%)	.469
Anxiety disorders:	5(5.9%)			
<i>Panic disorder</i>	2(2.4%)	1(1.7%)	1(3.4%)	.632
<i>Generalized anxiety disorder</i>	4(4.7%)	2(3.5%)	2(6.8%)	.493
Somatic symptom and related disorders:	1(1.2%)			
<i>Conversion disorder</i>	1(1.2%)	1(1.7%)	0(0%)	.469
<i>Factitious disorder</i>	1(1.2%)	1(1.7%)	0(0%)	.469

Chi-square p. ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, OCD: obsessive compulsive disorder

A study from the USA evaluating children and adolescents in terms of mental state in inpatient services in respect of lengths of admission and psychotropic use reported a three-fold increase in in-patient admission in the previous 10 years and an eight-fold increase in psychotropic use, with a decrease being observed in mean length of stay on the inpatient services (10). Another study from Europe evaluating a six-year period reported an incidence of presentations to inpatient services of 0.2 per thousand at the age of 10, rising to 2.2 per thousand at the age of 19, indicating an increase in admissions during the course of adolescence (11). The mean length of stay in the present study was 20.6 ± 19.6 days. Other studies from Turkey have reported mean stays of 22.2 (12), 24 (28), and 29 (18) days. Studies from various other countries (the USA, Australia, and New Zealand) have also reported mean lengths of stay of less than 30 days (29-31), while durations of stay may be as high as four months in studies from Europe (32). A study from the UK (within Tier 4 inpatient settings) revealed that girls were more frequently hospitalized, with mean lengths of stay ranging from one to 609 days (mean = 162.12) (33). In another study from the UK, girls represented the majority among 112 adolescents hospitalized for treatment. Duration of hospitalization was 118 days for boys and 196 days for girls. In addition, longer admissions led to greater improvement and compliance with treatment, and these and female gender were both significant predictors of positive change during hospitalization (34). Additionally, in a study from Japan, the mean length of inpatient

stay was approximately 11 months (335.4 days, SD = 336.2) and ranged from 10 days to 5 years (median = 245 days). Many children with long lengths of stay were reported not only to have severe psychiatric problems, but also tended to have family problem, such as abuse and poor upbringing ability (23). Length of hospitalization may be as short as four weeks in countries such as the USA, depending on the health system, while in Turkey, for reasons such as limited space and/or relatives wishing to remove patients before they enter into remission, the length may be as short as three weeks. Approximately one in six of our patients were discharged at the request of the family before entering remission.

Table 4. Psychotropic use rates and doses

Psychotropics	N (%)	Min-Max (mg/day)
Antipsychotics;	83(97.6%)	
Quetiapine	49(57.6%)	50-1200
Olanzapine	48(56.6%)	2.5-30
Risperidone	29(34.1%)	1-6
Chlorpromazine	10(11.8%)	100-300
Aripiprazole	9(10.6%)	2-25
Clozapine	5(5.9%)	400-900
Amisulpride	2(2.4%)	300-1200
Anxiolytics;	56(65.9%)	
Lorazepam	63(74.1%)	2-7.5
Alprazolam	2(2.4%)	0.5-1.5
Clonazepam	1(1.2%)	-
Antidepressants;	51(60%)	
Fluoxetine	29(34.1%)	10-60
Mirtazapine	18(21.2%)	15-30
Sertraline	8(8.4%)	25-150
Paroxetine	6(7.1%)	20-80
Escitalopram	6(7.1%)	5-30
Venlafaxine	5(5.9%)	75-225
Duloxetine	2(2.4%)	30-60
Clomipramine	2(2.4%)	225-300
Trazodone	1(1.2%)	-
Mood stabilizers;	17(20%)	
Lithium	9(10.6%)	600-1500
Valproate	8(9.4%)	500-1250
Topiramate	2(2.4%)	25-50
Psychostimulants;	6(7.1%)	
Methylphenidate	6(7.1%)	18-54

Although a frequency of 94.8% was reported in one study (18), in accordance with the others (15, 27) all the patients in this study used psychotropics during hospitalization. The most commonly used group, at 97.6%, was antipsychotics. In addition, this study is consistent with antipsychotic use rates in other research from Turkey reporting frequencies of 91.6% (15), 84.9% (18), 87.8% (16), 83% (12), 80.4% (27) and 67% (28). This high rate in the use of antipsychotics may have resulted from the use of these drugs for antidepressant and mood stabilizer use as well as antipsychotic effect. Quetiapine, olanzapine and risperidone represented the three most frequently used antipsychotics, and these results were also consistent with the majority of previous studies), although Aripiprazole was preferred over olanzapine in addition to risperidone in two other studies (16,18). In agreement with other studies, atypical antipsychotics predominated over typical medications. This

may be due to atypical antipsychotics having better toleration than typical antipsychotics, to their causing fewer extrapyramidal side-effects, and to their being approved in the treatment of non-psychotic disorders such as mood disorders and OCD (18).

Anxiolytics (65.9%) were the second most commonly used psychotropic group in this study. Benzodiazepines were generally used in addition to other therapies and to treat anxiety, insomnia, or for agitation associated with other psychiatric conditions. Although diazepam was most widely used as an anxiolytic in two previous studies (16, 27), in agreement with Şentürk et al. (18) lorazepam was our first choice anxiolytic in the present study of choice. The more frequent use of anxiolytics in this study than in previous research (47.8% (27), 42.2% (16), 34.9% (18), 26.1% (12), 12.9% (15), 0.5% (28)) may be related to lorazepam use instead of electroconvulsive therapy in cases of catatonia (an additional diagnosis of catatonia was present in 14.1% of the patients in the present study).

Antidepressants (60%) were the third most commonly used group. This may be due to the greater incidence of manic and psychotic disorders than total depression in our in-patients. Some studies have reported antidepressant use in second place at 65.7% (15), 56.5% (27), 54% (28), 53.3% (16), 33.3% (12), while in one study antidepressant use was in fourth place (27.3%) (18). These differences may be related to variation in patients' diagnostic profiles. The antidepressant most used by us was fluoxetine, consistent with two previous studies (16, 27). Venlafaxine (12) and sertraline (18) were the two most employed in two other studies in terms of antidepressant used. The predominance of venlafaxine may be due to treatment on psychiatric units being performed by adult (12). However, when examined in more general terms, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) predominate. This was attributed to SSRIs being better tolerated, with significantly lower rates of treatment discontinuations (35) and significantly more effective than tricyclic antidepressants (TCAs) in depressed children, adolescents, and young adults (36).

Mood stabilizers ((20%) were the fourth most commonly used group, in agreement with previous studies ((19.6%) (27), 22.2% (16), and 13.8% (15)). However, these were reported to be in second place in terms of use (36.3%) in only one previous study (18). Although valproate has generally been reported in first place as a mood stabilizer lithium use was determined in first place in the present study. We attribute the preference for lithium compared to valproate to the majority of our patients being girls of childbearing age and to the potential harmful effects of valproate on the developing brain (37). In addition, the National Institute for Health and Care Excellence recommends that it should not be given to girls and women with mental disorders who are pregnant or have childbearing potential (38).

The limitations of this study include the retrospective

examination of the data and the relatively low patient number. Other limitations include the fact that factors such as psychotherapy administered to patients and family therapy were not considered.

Conclusion

In conclusion, psychotropic use among in-patients in this study was high, and the mean length of hospital stay was three weeks. Since child and adolescent in-patient units are not available in all provinces in Turkey, in clinical practice treatment is administered on an inpatient basis in adult psychiatric units. It is important for patients to be admitted to adult psychiatric in-patient units where there are no such units for children and adolescents, and for them to be followed-up by child and adolescent psychiatry specialists so they can be treated under emergency conditions without having to wait for treatment. Although studies in this field have increased in the last decade, they are still relatively few in number. An increase in studies on this subject will make an important contribution to the field of child and adolescent mental health.

Declaration of interest

The author report no declarations of interest.

Financial Disclosure:

No financial support was received.

Ethical Approval: This study was approved by the Harran University Medical Faculty Ethics Committee (session No.09, decision No.04, dated 09-06-2018).


References

- Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, et al. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(4):372-80.
- Ravens-Sieberer U, Wille N, Erhart M, Bettge S, Wittchen H-U, Rothenberger A, et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents in Germany: results of the BELLA study within the National Health Interview and Examination Survey. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;17(1):22-33.
- Merikangas KR, He J-P, Brody D, Fisher PW, Bourdon K, Koretz DS. Prevalence and treatment of mental disorders among US children in the 2001–2004 NHANES. *Pediatrics*. 2010;125(1):75-81.
- Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(1):7.
- Kessler RC, Avenevoli S, Costello J, Green JG, Gruber MJ, McLaughlin KA, et al. Severity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(4):381-9.
- Barkmann C, Schulte-Markwort M. Prevalence of emotional and behavioral disorders in children and adolescents in Germany--a systematic literature review. *Psychiatr Prax*. 2004;31(6):278-87.
- Ercan ES, Polanczyk G, Akyol Ardıc U, Yuçe D, Karacetin G, Tufan AE, et al. The prevalence of childhood psychopathology in Turkey: a cross-sectional multicenter nationwide study (EPICPAT-T). *Nord J Psychiatry*. 2019;73(2):132-40.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):617-27.
- Kessler RC, Amminger GP, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Ustun TB. Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(4):359.
- Meagher SM, Rajan A, Wyshak G, Goldstein J. Changing trends in inpatient care for psychiatrically hospitalized youth: 1991–2008. *Psychiatr Q*. 2013;84(2):159-68.
- James A, Clacey J, Seagroatt V, Goldacre M. Adolescent inpatient psychiatric admission rates and subsequent one-year mortality in England: 1998–2004. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(12):1395-404.
- Coşkun M, Bozkurt H, Ayaydin H, Karakoç S, Süleyman F, Üçok A, et al. Bir Üniversite Hastanesi Psikiyatri Servisinde Yatarak Tedavi Edilen Ergen Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özellikleri. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2012;19(1):17-24.
- Arslan SH, Evlice YE, Alparslan NZ, Diler RS. Yatarak sağaltım gören ergenlerin sosyodemografik özellikleri: Yatış süresini etkileyen faktörler. *Düşünen Adam*. 1996;9:44-9.
- Usta MB, Ürer E, Aral A, Say GN, Karabekiroğlu K. Factors Effecting Length of Stay in Child Psychiatry Hospital Setting. *J Clin Psychiatry*. 2017;20(4):263-7.
- Özbaran B, Köse S, Yılmaz E, Aydın AN, Aydın C. Çocuk ve ergen psikiyatrisi uygulamasında yataklı servis deneyimi ve yatisin iyilemeye katkısının değerlendirilmesi/Evaluation of the contribution of inpatient services and experiences on improvement in child and adolescent psychiatry practice. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2016;17(2):120.
- Güvenir T, Taş FV, Özbek A. Child and adolescent mental health inpatient services in Turkey: Is there a need and are they effective? *Arch Neuropsychiatry*. 2009;46(4).
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Pub; 2013.
- Şentürk Pınar B, Bilaç Ö, Orhon Z, Özek Erkuran H. Bir Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesinin Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören Hastalarda İlaç Kullanımı. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2017;24(3):207-18.
- Green J, Jacobs B, Beecham J, Dunn G, Kroll L, Tobias C, et al. Inpatient treatment in child and adolescent psychiatry—a prospective study of health gain and costs. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007;48(12):1259-67.
- Park C, McDermott B, Loy J, Dean P. Adolescent admissions to adult psychiatric units: patterns and implications for service provision. *Australas Psychiatry*. 2011;19(4):345-9.
- Hayes C, Simmons M, Palmer VJ, Hamilton B, Simons C, Hopwood M. A profile of adolescents admitted to a private inpatient unit and mental health outcomes. *Australas Psychiatry*. 0(0):1039856219875068.
- Salmond CH. Use of self-report outcome measures in an acute inpatient CAMHS setting. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2020;25(1):174-88.
- Setoya Y, Saito K, Kasahara M, Watanabe K, Kodaira M, Usami M. Evaluating outcomes of the child and adolescent psychiatric unit: A prospective study. *Int J Emerg Ment Health*. 2011;5(1):7.
- Dobson ET, Keeshin BR, Wehry AM, Saldana SN, Mukkamala LR, Sorter MT, et al. Suicidality in psychiatrically hospitalized children and adolescents: Demographics, treatment, and outcome. *Ann Clin Psychiatry*. 2017;29(4):258-65.
- Bonnell W, Alatishe YA, Hofner A. The effects of a changing culture on a child and adolescent psychiatric inpatient unit. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(1):65-9.
- Llanes-Álvarez C, Andrés-de Llano JM, Álvarez-Navares AI, Pastor-Hidalgo MT, Roncero C, Franco-Martín MA. Trends in Psychiatric Hospitalization of Children and Adolescents in Spain between 2005 and 2015. *J Clin Med*. 2019;8(12):2111.
- Varol Taş F, Güvenir T. Bir Çocuk Ve Ergen Psikiyatrisi Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören Hastalarda İlaç Kullanımı. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2007;14(3):139-50.
- Eray Ş, Akkuzu N, Yıldırım Ö, Vural AP. Bir Çocuk Psikiyatri Kliniğinde Yatarak Tedavi Gören Çocuk ve Ergenlerin Klinik ve Sosyode-

- mografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 2018;25(3):223-35.
29. Gavidia-Payne S, Littlefield L, Hallgren M, Jenkins P, Coventry N. Outcome evaluation of a statewide child inpatient mental health unit. *Aust NZ J Psychiatry*. 2003;37(2):204-11.
30. Mayes SD, Calhoun SL, Krecko VF, Vesell HP, Hu J. Outcome following child psychiatric hospitalization. *J Behav Health Serv Res*. 2001;28(1):96-103.
31. Swadi H, Bobier C. Hospital admission in adolescents with acute psychiatric disorder: how long should it be? *Australas Psychiatry*. 2005;13(2):165-8.
32. Tulloch S, Lelliott P, Bannister D, Andiappan M, O'Herlihy A, Beec-ham J, et al. The costs, outcomes and satisfaction for inpatient child and adolescent psychiatric services (COSI-CAPS) study. London: National Coordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D; 2008.
33. Lee Y, Martin P, Hembry P, Lewis S. Outcomes of inpatient psychiatric treatment for adolescents: A multiple perspectives evaluation. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2018;23(3):409-24.
34. Kennedy J, Hembry P, Green D, Skuse D, Lewis S. Predictors of change in global psychiatric functioning at an inpatient adolescent psychiatric unit: A decade of experience. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2020;25(2):471-82.
35. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19-36.
36. Qin B, Zhang Y, Zhou X, Cheng P, Liu Y, Chen J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther*. 2014;36(7):1087-95. e4.
37. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama*. 2013;309(16):1696-703.
38. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance (CG192) [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence. 2014 [cited 14.02.2019]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>.

Karbon Tetraklorürün Neden Olduğu Akciğer Hasarında L-Karnitinin Antiapoptotik ve Histopatolojik Değişiklikler Üzerindeki Rolü

The Role of L-Carnitine in Antiapoptotic and Histopathological Changes in Lung Injury Induced by Carbon Tetrachloride

Ayşegül Burçin YILDIRIM¹ , Derya KARABULUT² 

1 Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep
2 Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

Öz.

Amaç: Karbon Tetraklorür (CCl₄) maruziyetinin akciğer üzerindeki toksik etkileri, bu toksik etkilere karşı L-karnitin'in koruyucu ve iyileştirici rolü ve kaspaz-3 aktivitesinin değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada 25 adet sıçan her grupta 5 adet olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Deneyde yer alan gruplar şu şekilde oluşturuldu. Grup I: Kontrol grubu, 6 hafta boyunca haftada iki kez 0.2 ml zeytinyağı intraperitoneal (ip), Grup II: L-karnitin grubu, 6 hafta boyunca haftada iki kez 200 mg/kg L-karnitin (ip), Grup III: CCl₄ grubu: 6 hafta boyunca haftada iki kez 0.2 ml /100 g CCl₄ (ip), Grup IV: CCl₄ + L-karnitin grubu, 6 hafta boyunca haftada iki kez CCl₄ 0.2 ml/100 g uygulamasından yarım saat sonra 200 mg/kg L-karnitin (ip), Grup V: L-karnitin + CCl₄ grubu, 6 hafta boyunca haftada iki kez her 0.2 ml/100g CCl₄ uygulamasından 24 saat önce 200 mg/kg L-karnitin (ip) verildi. Hem CCl₄ hem de L-karnitin uygulamasına 6 hafta boyunca haftada iki kez devam edildi. Akciğer histopatolojisi değerlendirildi ve kaspaz-3enzim aktivitesi immunohistokimyasal yöntemle belirlendi. Kaspaz-3 immunpozitif hücre sayımı yapıldı.

Bulgular: CCl₄ uygulanan grubunun akciğer dokusu histolojisinde belirgin fark gözlenmiştir. Alveolar intersitisiyel alanlarda artış, bronşiol epitelinde vakuolizasyon ve dejenerasyon gibi histopatolojik değişikliklere rastlanmıştır. İstatistiksel analiz sonuçlarına göre Grup III ve V, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. L-karnitin CCl₄ den önce verildiğinde kaspaz-3 hücre sayısı kontrol grubundan yüksekken, L-karnitin sonra verildiğinde kaspaz-3 hücre sayısının kontrol grubuna benzer şekilde olduğu görülmüştür

Sonuç: Sonuç olarak, alveolar hasar oluşumunda L-karnitin takviyesinin antiapoptotik etkisinin olduğu ve tedavi edici olarak kullanılmasının daha büyük önem taşıyacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Karbon Tetraklorür, Kaspaz-3, L-karnitin, Apoptoz.

Abstract

Background: The aim of this study to investigate the toxic effects of Carbon tetrachloride (CCl₄) exposure on the lung, the protective and therapeutic role of L-carnitine against these toxic effects and the change of caspase-3 activity.

Materials and Methods: In the study, 25 rats were divided into 5 groups, with 5 in each group. Groups were created as follows. Group I: Control Group: 0.2 ml of olive oil twice a week for 6 weeks Intraperitoneal (ip); Group II: L-carnitine group, 200 mg/kg L-carnitine twice a week for 6 weeks (ip); Group III: CCl₄ group: 0.2 ml/100 g CCl₄ twice a week for 6 weeks (ip); Group IV: CCl₄ + L-carnitine group, 200 mg/kg L-carnitine half an hour after applying 0.2 ml/100 g CCl₄ twice a week for 6 weeks (ip); Group V: L-carnitine + CCl₄ group, 200 mg/kg L-carnitine 24 hours before 0.2 ml/100 g CCl₄ application twice a week for 6 weeks (ip). Both CCl₄ and L-carnitine administration was continued twice a week for 6 weeks. Lung histopathology was evaluated, and caspase-3 enzyme activity was determined by immunohistochemical method. Caspase-3 immunopositive cells were counted and statistical analysis was performed.

Results: An obvious difference was observed in the lung tissue histology of the CCl₄ administered group. Histopathological changes such as increase in alveolar interstitial areas, vacuolization and degeneration in bronchiolar epithelium were encountered. According to the results of statistical analysis, Group III and Group V values were significantly higher than the control group. When L-carnitine was given before CCl₄, the number of caspase-3 cells was higher than the control group. And when L-carnitine was given later than CCl₄, the number of caspase-3 cells was similar with the control group.

Conclusion: As a result, we think that L-carnitine supplement has an anti-apoptotic effect and it can use as a therapeutic agent in alveolar damage formation.

Key words: Carbon tetrachloride, Caspase-3, L-carnitine, Apoptosis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Öğr. Üyesi Ayşegül Burçin
YILDIRIM

Gaziantep İslam, Bilim ve Teknoloji
Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı,
Gaziantep.

E mail: aysegulburcin@gmail.com
Tel: 0544 9209384

Geliş tarihi / Received:
09.04.2020

Kabul tarihi / Accepted:
22.05.2020

DOI: 10.35440/hutfd.717101

Giriş

Hayvan modellerinde toksisiteyi indüklemek için kullanılan ksenobiyotiklerden biri de karbon tetraklorür (CCl₄)'dür. Pulmoner toksik (1), nefrotoksik (2), hepatotoksik (3) etkiler gösterir ve bu organlar dışında diğer organlarda da hasarlara neden olur. Bu kimyasala maruz kalmanın oksidatif stresi indüklediği ve serbest radikallerin oluşumu ile doku hasarına neden olduğu bilinmektedir (4).

CCl₄, solunum, mide-bağırsak sistemi ve cilt tarafından absorbe edildikten sonra, sitokrom P-450 tarafından metabolize edilir ve toksik etkilerini metabolitleri olan triklorometil ve triklorometil peroksil serbest radikalleri ile gösterir (5-7). Akciğer hücresi zarının yağ asitleri ile etkileşen bu serbest radikaller lipid peroksidasyonunu ve DNA parçalanmasını artırır ve akciğer hasarı oluşturur (8, 9). CCl₄'ün, interstisyel hücre dejenerasyonları, inflamatuvar hücre artışı, kan damarlarında genişleme ve fibrozis ile akciğer toksisitesine neden olduğu gösterilmiştir (5, 10, 11).

Ksenobiyotik maddelerin oluşturduğu hasarlar nedeniyle hücrelerde apoptoz ve nekroz oluşabilir (12, 13). Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü, hücre proliferasyonu ve hücre ölümü arasındaki hassas dengeyi koruyarak hücrel homeostazda önemli bir rol oynar. Apoptoz için gerekli hücre içi olaylardan biri, Sitokrom C'nin sitosol içine salınması ve kaspazların aktivasyonudur (14, 15). CCl₄, kaspaz yolunu aktive ederek apoptozu artırır, böylece doku hasarına yol açar (16). Apoptozun önemli belirteci olan kaspaz-3 gibi proteinlerin dokulardaki sentez oranları oldukça önemlidir.

L-karnitin, memeli metabolizmasının enerji üretiminde, organik asitlerin detoksifikasyonunda ve uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal membran naklinde işlev gören temel bir taşıyıcıdır. L-karnitin'in doku hasarını önleyen ve antioksidan enzim aktivitelerini arttıran detoksifiye edici bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (17). L-karnitin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu önler, serbest radikalleri temizler, hücreleri peroksidatif strese karşı korur (18, 19). Aynı zamanda apoptozda rol alan proteinleri düzenleyerek anti-apoptotik etki gösterir (20).

İmmunohistokimyasal ve ışık mikroskopik düzeyde yapılan bu çalışmada, CCl₄ maruziyetinin akciğer üzerindeki toksik etkileri, bu toksik etkilere karşı L-karnitin'in koruyucu ve hasarı iyileştirici rolü ve kaspaz-3 aktivesinin değişiminin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Hayvanlar

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi'nden (DEKAM) elde edilen 200-300 g ağırlığında, 2-3 ay / 8-12 hafta yetişkin 25 adet erkek Sprague dawley sıçan kullanıldı. Bu projede kullanılan dokular için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (14.02.2018 tarihli onay, 18/034 sayılı karar) etik kurul onay belgesi alındı. Kafesler içinde tutulan

sıçanlara günün normal düzeninde 21 °C ve 12 saatlik aydınlık/karanlık ortamında su ve besin ihtiyaçları sağlandı. Denekler tartılıp, ağırlıkları birbirine yakın olanlar bir araya getirilerek deney grupları oluşturuldu.

Kimyasallar

Akciğer hasarının indükleyicisi olarak karbontetraklorür (Sigma-Aldrich, St. Gallen, İsviçre) zeytinyağında çözdürülerek kullanılmıştır. Antioksidan olarak L-karnitin (Sigma-Tau, Pomezia, İtalya) kullanılmıştır.

Deney Protokolü

Deney grupları aşağıda ayrıntılı şekilde açıklanmıştır.

Grup I: Kontrol grubu (n:5), 6 hafta boyunca haftada iki kez intraperitoneal (ip) 0.2 ml zeytinyağı verildi.

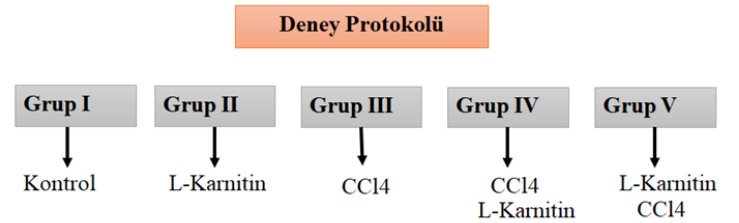
Grup II: L-karnitin grubu (n:5), 6 hafta boyunca haftada iki kez (ip) 200 mg / kg L-karnitin uygulandı.

Grup III: CCl₄ grubu (n:5), 6 hafta boyunca haftada iki kez 0.2 ml/100 g CCl₄ zeytinyağında çözdürülerek (ip) uygulandı.

Grup IV: CCl₄ + L-karnitin grubu (n:5), 6 hafta boyunca haftada iki kez (ip) CCl₄ 0.2 ml/100 g uygulamasından yarım saat sonra 200 mg / kg L-karnitin (ip) verildi.

Grup V: L-karnitin + CCl₄ grubu (n:5), 6 hafta boyunca haftada iki kez (ip) CCl₄ 0.2 ml/100g uygulamasından 24 saat önce 200 mg/kg L-karnitin (ip) verildi. (Şekil 1).

Hem CCl₄ hem de L-karnitin uygulamasına 6 hafta boyunca haftada iki kez devam edildi. Deneyin sonunda, sıçanların akciğer dokuları ketamin (75 mg / kg) + ksilazin (10 mg / kg) anestezisi altında çıkarıldı.



Şekil 1. Deney Protokolü Şeması

Histolojik Analiz

Deney sonunda %10 luk formaldehid solüsyonuna alınan akciğer dokuları tespit edildi. Tespit sonrası artan dereceli alkol serilerinden geçirilen (%50, %70, %80, %96, 3x%100) akciğer dokuları dehidrate edildi. Ksilol ile şeffaflandırdıktan sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere histolojik yapıyı değerlendirmek amacıyla Masson trikrom boyaması yapıldı. Kaspaz-3 pozitif hücreler ise immunohistokimyasal yöntemle belirlendi.

Masson-Trikrom

Doku kesitleri 58 °C' de inkübe edildikten sonra ksilende 3 kez 10'ar dakika bekletildi. Dokuya su kazandırmak amacıyla azalan alkol (2x%100, %96, %80, %70 ve %50) serilerinden geçirilen kesitler çeşme suyuna getirilerek yıkandı. Hematoksilin ile çekirdekleri boyanan kesitler asit

alkolden geçirildikten sonra 2 dakika asit fuksin solüsyonunda bekletildi. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra fosfomolibdik asit solüsyonunda 5 dakika bekletildi. Solüsyondan çıkarılan kesitler kurumaya bırakıldı. Anilin mavisi solüsyonunda 5 dakika bekledikten sonra asetik asitten geçirilen kesitler dereceli alkol serilerinden geçirilerek şeffaflandırılıp kapatıldı.

İmmunohistokimya

Dokudaki kaspaz-3 pozitif hücreleri belirlemek amacıyla immunohistokimya boyaması uygulandı. Avidin-Biotin-Peroksidaz yöntemi kullanıldı. Parafin bloklardan 5µm kalınlığında polilizinli lamlara alınan kesitler 1 gece 60 °C'de etüvde bekletildikten sonra ksilen ve azalan dereceli alkol serilerinden (%100, %96, %80, %70) geçirilerek rehidrate edildi. Kesitler daha sonra distile su ile 3 defa 5'er dakika yıkandı. Daha sonra antijen geri kazanımı için %5'lik sitrat tamponu ile mikrodalga fırında 600W'de 5 dakika tutuldu. PBS ile tekrar yıkanan kesitler endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 12 dakika %3 hidrojen peroksit (H₂O₂) ile muamele edildi. Bundan sonraki aşamalar için Large Volume Detection System (Thermo Scientific, TP-125-HL) immunohistokimya boyama kiti kullanıldı. Zemin boyasını engellemek için 5 dk. Ultra V blok ile muameleden sonra primer antikor (Kaspaz-3, Abcam, ab4051) ile +4 oC'de nemli ortamda bir gece inkübe edildi. Negatif kontrol için hazırlanan dokularda primer antikor yerine PBS kullanıldı, diğer basamaklardaki işlemler aynı şekilde yapıldı. Primer antikor uygulamasından sonra yıkama işlemi yapıldı. Biotinli-sekonder antikor, streptavidin HRP (Horse Radish Peroksidaz) ve DAB (3,3'-Diaminobenzidine) kromojeni uygulandıktan sonra Gill hematoksilenle zıt boyama yapıldı. Son olarak artan alkol serileri (%70, %80, %96, %100) ile suyu uzaklaştırılarak ksilenden geçirilen kesitler kapatma solüsyonu (Entellan®, Merck) ile kapatıldı. Olympus BX51 model ışık mikroskobu altında DP71 model dijital fotoğraf makinesi ile görüntüleri alındı (21). Kaspaz-3 hücre sayımı her gruptan 5 preparatta ve her preparattan da 5 ayrı çekilmiş fotoğraf üzerindeki immunreaktif tüm hücrelerin Image-J Programı kullanılarak sayılması ile yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

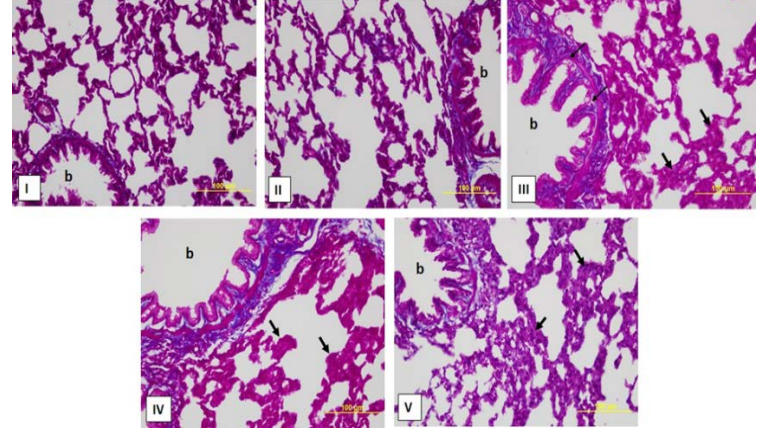
Bu çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım gösterdikleri için Anova testi ve Anova sonrasında gruplar arası anlamlı farklılıkları belirlemek için de Tukey HSD testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Histoloji, Masson-Trikrom Bulguları

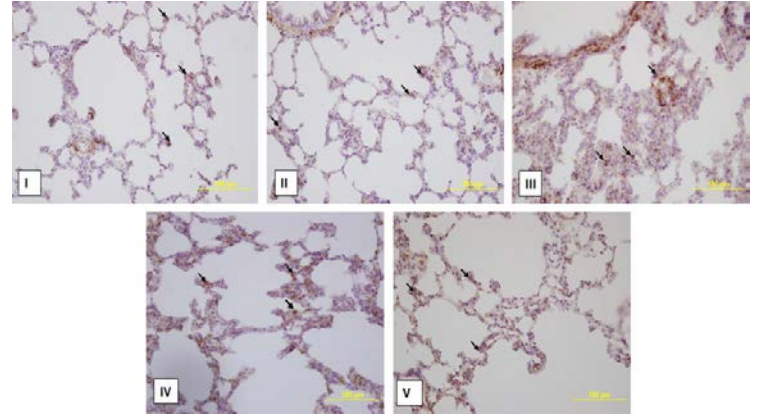
Kontrol grubu sıçanların akciğer dokularının histopatolojik incelemesi, doku bütünlüğünü bozmadan sağlıklı ve normal histolojiye sahip olduklarını gösterdi. Aynı şekilde L-

karnitin verilen grupta da akciğer histolojisi benzer şekildeydi. Fakat CCl₄ verilen grupta (Grup III) bronşiol epitelinde vakuolizasyon ve bozulma görüldü (Şekil 2). Alveoller arasında interstisyel doku yoğunluğunda bir artış vardı ve bu bölgelerde kısmen fibrozlu yapılar gözlemlendi. Grup IV ve V ise Grup III'e benzer şekildeydi. Yalnız Grup IV de grup V'e göre daha fazla oranda interstisyel doku artışı olduğu gözlemlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Masson trikrom ile boyanan tüm gruplarda akciğer dokusunun histopatolojik görüntüleri.

Gruplar: (I) Kontrol grubu, (II) L- karnitin grubu, (III) CCl₄ grubu, (IV) CCl₄+ L- karnitin grubu, (V) L-karnitin+ CCl₄. (kalın oklar: interstisyel alanlarda artış, ince oklar: bronşiol epitelinde vakuolizasyon ve dejenerasyon, b: bronşiol). Skala bar = 100 µm.(Masson Trikrom).



Şekil 3. Tüm gruplarda akciğer dokusunda Kaspaz-3 İmmunoreaktivitesi.

Gruplar: (I) Kontrol grubu, (II) L- karnitin grubu, (III) CCl₄ grubu, (IV) CCl₄+ L- karnitin grubu, (V) L-karnitin+ CCl₄. Kaspaz-3 immunoreaktif hücreler (oklar). Skala bar = 100 µm.(İmmunohistokimya).

İmmunohistokimya, Kaspaz-3 Aktivitesi Bulguları

Bütün gruplardaki kaspaz-3 immunreaktivitesine sahip alveoler alanlar ışık mikroskobunda 40X'lık objektifte fotoğraflandı (Şekil 3). İmaje J programında tüm gruplarda kaspaz-3 immunoreaktif hücre sayımı yapıldıktan sonra istatistiksel olarak değerlendirildi. Veriler normal dağılım gösterdiği için parametrik analizler yapıldı. İstatistiksel analiz

sonuçlarına göre Grup III ve V, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. L-karnitin CCl4'den önce verildiğinde kaspaz-3 hücre sayısı kontrol grubundan yüksekken, L-karnitin sonra verildiğinde kaspaz-3 hücre sayısının kontrol grubuna benzer şekilde olduğu görülmüştür (Tablo 1). L-karnitin'in sonra verilmesinin akciğer dokusunda kaspaz-3 aktivitesi açısından daha yararlı olduğunu söylemek mümkündür. Grup III'ün kaspaz-3 hücre sayısı ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da CCl4'ün kaspaz-3 yoluyla akciğer dokusunda apoptozu artırdığı anlamına gelmektedir. Sadece L-karnitin verilen grubun ise kontrole benzer olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. Kaspaz-3 hücre sayımı istatistik verileri.

Grup	n	X±SS
Grup I	25	17,16±8,88
Grup II	25	16,56±5,94
Grup III	25	29,40±11,57*
Grup IV	25	23,72±9,52
Grup V	25	28,96±13,09*

Grup I (kontrol grubu), Grup II (L-karnitin); Grup III (CCl4); Grup IV (CCl4+ L-karnitin); Grup V (L-karnitin+CCl4).

*Kontrol grubundan p<.05 seviyesinde anlamlı olarak farklıdır. One-Way ANOVA Post Hoc Tukey Testi

Tartışma

Karbon tetraklorür (CCl4) kuru temizlemeden böceklerle mücadeleye kadar sıklıkla kullanılan oldukça toksik bir maddedir (7, 22, 23). Bu kimyasalla temasın serbest radikallerin oluşumu ile oksidatif stresi indüklediği ve doku hasarına neden olduğu bilinmektedir (4). CCl4 gibi maddelerin oluşturduğu hasarlar nedeniyle hücrelerde apoptoz oluşabilir (12, 13). DNA'nın da oksidatif hasara karşı korunması apoptotik süreçlerin başlamasını engellemek için oldukça önemlidir. Hücre ölümü için gerekli hücre içi olaylardan biri de, kaspazların aktivasyonudur (12).

Yapılan bu çalışmada CCl4 kaynaklı kronik akciğer toksisitesi ve apoptoz mekanizmasında önemli bir rol oynayan kaspaz-3 enzim aktivitesinin hasarlı ve normal dokudaki değişimi immunohistokimyasal yöntemle araştırıldı. CCl4 ile indüklenen akciğer hasarının kaspaz-3 enzim aktivitesi üzerindeki etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Daha çok karaciğer üzerinde yapılan çalışmalar çoğunluktadır. CCl4 ile indüklenen karaciğer hasarında yapılan bir çalışmada nekrozu indüklediği ve bunun sonucunda oluşan oksidatif stresin kaspaz-3'ü aktive ederek ve apoptozu arttırdığı bildirilmiştir (24). Yine CCl4 ile yapılan çalışmalarda CCl4'ün kaspaz enzim sistemini aktive ederek apoptozu arttırdığı ve böylece doku hasarına yol açtığı bildirilmiştir (8, 25). Başka bir maddeyle karaciğer hasarının indüklediği bir çalışmada kaspaz-3 pozitif hepatositlerin sayısı hasar oluşturulan grupta yüksek bulunmuştur (26). Akciğer dokusunda yapılan çalışmaları incelediğimizde ise, CCl4 ile oluşturulan akciğer hasarında kaspaz-3 enzim

aktivitesi diğer gruplardan yüksek bulunmuştur (8). Akut CCl4 toksik dozu uygulanan bir çalışmada, CCl4'ün toksik etkisiyle alveoler makrofaj birikiminin artırabileceği ve TNF- α ve NO üretimini uyarabileceği bildirilmiştir. Böylece, akciğerin kaspaz yolu aşırı aktive olup, doku hasarına yol açacağı ve bu aktivasyonun bazı maddelerle önenebileceği belirtilmiştir (8).

CCl4 ile yapılan çalışmalarda ciddi akciğer doku hasarına neden olduğu ve bazı histopatolojik değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Deney hayvanları ile yapılan bu çalışmalarda akciğer doku örneklerinde; interstisyumda hemoraji, bronş ve bronşiol epitellerinde dökülme ve makrofaj infiltrasyonu gibi histopatolojik değişikliklere rastlanılmıştır (10, 27). Başka bir çalışmada akciğer dokusunda alveolar duvarların ve bronşiyollerin rüptürü, fibroblastların agregasyonu ve düzensiz Clara hücreleri gibi çeşitli histopatolojik bulgular gözlenmiştir. Terminal bronşiyolde iç epitel daralmış ve lümen azalmış ve sonuçta hava geçişi kısıtlanmıştır (1). Miyamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (28) CCl4 maruziyeti sonucu akciğerde fibrozise bağlı olarak ağırlık artışının ve pneumoninin meydana geldiğini bildirmiştir (7). Çalışmamızda CCl4 uygulanan grubun akciğer dokusu histolojisinde belirgin fark gözlenmiştir. Bu çalışmalara benzer şekilde alveolar intersitisiyel alanlarda artış, bronşiol epiteline vakuolizasyon ve dejenerasyon gibi histopatolojik değişikliklere rastlanıldı.

LC'nin canlılarda birçok fizyolojik parametre üzerindeki olumlu etkisini açıklayan moleküler mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılabilmiştir, ancak literatürde bildirilen LC'nin birçok koruyucu etkisinin antioksidan etkisi ile ilişkili olduğu varsayılmıştır (29). Mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve oksidatif stres birçok hastalığın patolojisine etki eden birbiriyle ilişkili olaylardır. L-karnitin glikoz ve yağ asitlerinin metabolizmasında kritik bir rol oynadığından, muhtemelen bu olumsuz olayları düzenleme potansiyeline sahiptir (30). Thangasamy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşlanmış ratlara L-karnitin verilmesi hücredeki makro molekülleri (DNA, protein, lipid) oksidatif strese karşı korumaktadır (31). Bu nedenle, L-karnitin'in serbest radikalleri temizleyerek DNA hasarını önemesi ve CCl4 ile oluşturulan akciğer hasarına karşı faydalı olması mümkün olabilir (18). Böbrek, karaciğer, testis ve midede kronik L-karnitin takviyesi ile ilgili yapılan bir çalışmada, anti-apoptotik Bcl-2 ve pro-apoptotik Bax'ın protein ekspresyonunu düzenlediği, kaspaz-3 aktivitesini baskıladığı, toplam antioksidan kapasiteyi arttırdığı ve serbest radikalleri temizlediği bildirilmiştir. Elde edilen veriler, L-karnitin takviyesinin, periferik organlarda hem oksidatif hem de apoptotik ilerlemeyi azaltmak için potansiyel olarak kullanılabileceğini göstermektedir (20). L-karnitin, bu şekilde hücresel olaylara karşı koruyucu etkiler gösterdiğinden klinik ortamda, çeşitli ilişkili hastalıkları tedavi etmek için uygulanabilir (30). L-karnitin'in, CCl4'ün neden olduğu deneysel karaci-

ğer hasarı ile ilgili yapılan bir çalışmada erken safhada koruyucu bir etkiye sahip olduğu, toksik etki veya hasar devam ettikçe etkisinin azaldığı bildirilmiştir (32).

Bu çalışmada da CCl₄ grubunun akciğer dokularının histopatolojik değerlendirmesinde akciğer dokusu hasarı ve artan kaspaz-3 enzim aktiviteleri gözlemlendi. Diğer taraftan, CCl₄ ile birlikte L-karnitin verilen gruplarda histopatolojik hasarlara rastlandı. Fakat L-karnitin'in CCl₄'den sonra verildiği grupta daha düşük kaspaz-3 enzim aktivitesi vardı. L-karnitin'in CCl₄ den önce verildiği grupta ise kaspaz-3 enzim aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. Bu sonuçlara göre CCl₄ gibi ksenobiyotiklere maruz kalındığında kaspaz-3 enzim aktivitesini akciğer dokusunda düşürmek için L-karnitin tedavisinin etkili olduğunu söyleyebiliriz. Yani L-karnitin'in alveolar hasarda antiapoptotik ve histopatolojik olarak koruyucu etkisinden çok tedavi edici etkisinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, alveolar hasar oluşumunda L-karnitin takviyesinin antiapoptotik etkisinin olduğu ve L-karnitin'in tedavi edici olarak kullanılmasının daha büyük önem taşıyacağını düşünmekteyiz.

Açıklamalar

Etik onam: Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSA-2018-8227 kodlu proje ile desteklenmiştir. Bu projede kullanılan dokular için Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından (14.02.2018 tarihli onay, 18/034 sayılı karar) etik kurul onay belgesi alınmıştır.

Kaynaklar

1. Naz K, Khan MR, Shah NA, Sattar S, Noureen F, Awan ML. Pistacia chinensis: A potent ameliorator of CCl₄ induced lung and thyroid toxicity in rat model. *BioMed Res Int.* 2014;2014:192906.
2. Rahmouni F, Badraoui R, Amri N, Elleuch A, El-Feki A, Rebai T, et al. Hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats induced by carbon tetrachloride and the protective effects of Teucrium polium and vitamin C. *Toxicol Mech Methods.* 2019;29(5):313-21.
3. Manjrekar AP, Jisha V, Bag P, Adhikary B, Pai M, Hegde A, et al. Effect of Phyllanthus niruri Linn. treatment on liver, kidney and testes in CCl₄ induced hepatotoxic rats. *Indian J Exp Biol.* 2008;46(7):514-20.
4. Ganie SA, Haq E, Hamid A, Qurishi Y, Mahmood Z, Zargar BA, et al. Carbon tetrachloride induced kidney and lung tissue damages and antioxidant activities of the aqueous rhizome extract of Podophyllum hexandrum. *BMC Compl Alternative Med.* 2011;11(1):17.
5. Khan RA. Protective effect of Launaea procumbens (L.) on lungs against CCl₄-induced pulmonary damages in rat. *BMC Compl and Alternative Med.* 2012;12(1):133.
6. Ahmad B, Khan MR, Shah NA. Amelioration of carbon tetrachloride-induced pulmonary toxicity with Oxalis corniculata. *Toxicol and Ind Health.* 2015;31(12):1243-51.
7. Gülçen B, Kuş MA, Çolakoğlu S, Ögetürk M, İter K, Ersoy MA, et al. Deneysel karbon tetraklorür zehirlenmesinde akciğer doku hasarı ve melatonin hormonunun koruyucu rolü: Işık mikroskopik ve biyokimyasal bir çalışma. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012;14(3):37-42.
8. Kurt A, Tumkaya L, Yuçe S, Turut H, Cure MC, Sehitoglu I, et al. The protective effect of infliximab against carbon tetrachloride-induced acute lung injury. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(6):685.
9. Ganie SA, Haq E, Masood A, Zargar MA. Amelioration of carbon tet-







rachloride induced oxidative stress in kidney and lung tissues by ethanolic rhizome extract of Podophyllum hexandrum in Wistar rats. *J Med Plant Res.* 2010;4(16):1673-7.

10. Firat T, Ulas N, Terzi EH, Töre F, Kükner A. The Effect of Experimental Liver Injury on Lung and Role of Mast Cells. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2013;33(4):1182.
11. Mizuguchi S, Takemura S, Minamiyama Y, Kodai S, Tsukioka T, Inoue K, et al. S-allyl cysteine attenuated CCl₄-induced oxidative stress and pulmonary fibrosis in rats. *Biofactors.* 2006;26(1):81-92.
12. Yalcin A, Yumrutas O, Kuloglu T, Elibol E, Parlar A, Yilmaz İ, et al. Hepatoprotective properties for Salvia cryptantha extract on carbon tetrachloride-induced liver injury. *Cell Mol Biol.* 2017;63(12):56-62.
13. Obermayer-Straub P, Manns MP. Immunological mechanisms in liver injury. *Drug-induced liver disease.* 2002:125.
14. Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. *Cancer.* 1994;73(8):2013-26.
15. Kawasaki M, Kuwano K, Hagimoto N, Matsuba T, Kunitake R, Tanaka T, et al. Protection from lethal apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by a caspase inhibitor. *Am J Pathol.* 2000;157(2):597-603.
16. Xie J, Liu J, Chen TM, Lan Q, Zhang QY, Liu B, et al. Dihydroxyacetone alleviates carbon tetrachloride-induced acute liver injury via JNK-dependent mechanism in mice. *World J Gastroenterol.* 2015;21(18):5473-81.
17. Kaya O, Koca YS, Barut I, Baspinar S, Sabuncuoglu MZ. L-carnitine reduces acute lung injury in experimental biliary obstruction. *Saudi Med J.* 2015;36(9):1046-52.
18. Tousson E, Hafez E, Zaki S, Gad A. P53, Bcl-2 and CD68 expression in response to amethopterin-induced lung injury and ameliorating role of L-carnitine. *Biomed Pharmacother.* 2014;68(5):631-9.
19. Sener G, Paskaloglu K, Satiroglu H, Alican I, Kaçmaz A, Sakarcan A. L-carnitine ameliorates oxidative damage due to chronic renal failure in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43(5):698-705.
20. Kelek SE, Afsar E, Akcay G, Danisman B, Aslan M. Effect of chronic L-carnitine supplementation on carnitine levels, oxidative stress and apoptotic markers in peripheral organs of adult Wistar rats. *Food Chem Toxicol.* 2019;134:110851.
21. Yıldırım AB, Özdamar S, Yalcin B, Karabulut D. Changes in MAP-2 and GFAP immunoreactivity in pup hippocampus during prepubertal and pubertal periods caused by maternal subclinical hypothyroidism. *Eur J Anat.* 2019:27-40.
22. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol.* 2003;33(2):105-36.
23. Thrall KD, Vucelick ME, Gies RA, Benson J. Comparative metabolism of carbon tetrachloride in rats, mice, and hamsters using gas uptake and PBPK modeling. *J Toxicol Env Heal A.* 2000;60(8):531-48.
24. Kukner A, Tore F, Firat T, Terzi EH, Oner H, Balaban YH, et al. The preventive effect of low molecular weight heparin on CCl₄-induced necrosis and apoptosis in rat liver. *Ann Hepatol.* 2010;9(4):445-54.
25. Bahashwan S, Hassan MH, Aly H, Ghobara MM, El-Beshbishy HA, Busati I. Crocin mitigates carbon tetrachloride-induced liver toxicity in rats. *J Taibah Univ Sci.* 2015;10(2):140-9.
26. Sayan M, Karabulut D, Özdamar S. Assessment of the protective and therapeutic effect of melatonin against thioacetamide-induced acute liver damage. *J Biochem Mol Toxic.* 2020:e22450.
27. Ögetürk M, Çolakoğlu N, Kuş MA, Kuş İ, Sarsılmaz M. Karbon tetraklorür ile oluşturulan deneysel akciğer hasarında kafeik asit fenetil esterinin koruyucu etkinliği. *FÜ Sağ Bil Tıp Derg.* 2009;23(2):57-61.
28. Miyamoto K. Experimental study on changes of the pulmonary vesels in the cirrhotic rats. *Nihon Geka Gakkai zasshi.* 1995;96(1):44-53.
29. Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science.* 2015;2(1):66-84.
30. Modanloo M, Shokrzadeh M. Analyzing Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Apoptosis: Potential Role of L-carnitine. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(2):74.

31. Thangasamy T, Jeyakumar P, Sittadjody S, Joyee AG, Chinnakannu P. L-carnitine mediates protection against DNA damage in lymphocytes of aged rats. *Biogerontology*. 2009;10(2):163-72.
32. Demirdag K, Bahcecioglu IH, Ozercan IH, Ozden M, Yilmaz S, Kalkan A. Role of L-carnitine in the prevention of acute liver damage induced by carbon tetrachloride in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(3):333-8.

Bibliometric Analysis of the Bladder Cancer Publications Between 1975-2018

1975-2018 Yılları Arasındaki Mesane Kanseri Yayınlarının Bibliyometrik Analizi

Mustafa SUNGUR ¹ , Selahattin CALISKAN ² , Utku LOKMAN ³ ,
Coskun KAYA ⁴ , Aykut Bugra SENTURK ⁵ , Cemil AYDIN ⁶ 

- 1 Department of Urology, Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey
2 Department of Urology, Reyap Hospital, Istanbul, Turkey
3 Department of Urology, Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK
4 Department of Urology, Eskisehir City Hospital, Eskisehir, Turkey
5 Department of Urology, Losante Child and Adult Hospital, Ankara, Turkey
6 Department of Urology, Hitit University Erol Olcok Education and Research Hospital, Corum, Turkey

Abstract

Background: Bladder cancer is one of the major health problems studied over the years. Emerging technologies on follow-up and treatment of bladder cancer increased scientific literature worldwide. Despite this, there is limited data about the bibliometric analysis of bladder cancer.

Materials and Methods: The bibliometric analysis of bladder cancer publications between 1975-2018 was performed by using the Thomson Reuters Web of Science database. The VOSviewer software tool was used for arranging and setting bibliometric networks.

Results: The United States of America ranked first in this field with 7963 publications and 28.3% of the world generation, followed by the Peoples Republic of China and Germany. The University of Texas System is the leading institute in published documents with 1081 papers and 3.8% of the total literature. 15.9% of the papers were printed in The Journal of Urology with 4483 manuscripts, followed by European Urology (n=867, 3.0%) and Urology (n=810, 2.8%).

Conclusions: There are relatively few articles on bibliometric analysis of urologic disorders and bladder cancer. Advanced evaluation parameters have to be defined for a more confident assessment of scientific work. Bibliometric analyses can guide young clinicians in investigating new studies.

Keywords: Bibliometrics; Bladder cancer; Database; Citation

Öz.

Amaç: Mesane kanseri, yıllardır üzerinde çalışılan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Mesane kanserinin takibi ve tedavisi ile ilgili gelişen teknolojiler dünya çapında bilimsel literatürü artırmıştır. Buna rağmen, mesane kanserinin bibliyometrik analizi ile ilgili veriler sınırlıdır.

Materyal ve Metod: 1975-2018 yılları arasında mesane kanseri yayınlarının bibliyometrik analizi, Thomson Reuters Web of Science veri tabanını kullanarak gerçekleştirildi. Bibliyometrik ağların düzenleme ve ayarlanması için de VOSviewer yazılımı kullanıldı.

Bulgular: Amerika Birleşik Devletleri, 7963 yayın ve toplam yayınların % 28.3'ü ile bu alanda ilk sıradayken, onu Çin Halk Cumhuriyeti ve Almanya izlemiştir. The University of Texas System 1081 makale ve toplam literatürün %3.8'i ile yayınlanan dökümanlarda üst sıradaki kurumdur. Makalelerin %15.9'u The Journal of Urology'de 4483 makale olarak basılmıştır, bunu European Urology (n = 867, %3.0) ve Urology (n = 810, %2.8) izlemiştir.

Sonuç: Ürolojik hastalıklar ve mesane kanserinin bibliyometrik analizi hakkında nispeten az yayın vardır. Bilimsel çalışmaların daha güvenilir bir şekilde değerlendirmesi için gelişmiş değerlendirme parametreleri tanımlanmalıdır. Bibliyometrik analizler genç klinisyenlere yeni çalışmaların ortaya çıkartılmasında rehberlik edebilir.

Anahtar Kelimeler: Bibliyometri; Mesane kanseri; Veri tabanı; Atıf

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Mustafa SUNGUR
Department of Urology, Eskisehir
City Hospital,
71 Evler Mahallesi, Çavdarlar Sk.,
26080 Odunpazarı/Eskişehir
Tel: +905323601964

E-mail: sevmus2005@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
01.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:
04.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.730440

Introduction

Bibliometrics is a recent field and performs to quantitatively assess the academic quality of journals or authors by statistical procedures such as citation rates, contents, authorship relations, and productivity. Bibliometrics is in collaboration with the broader term "infometrics" (1,2) and the narrower term "scientometrics" (2-4). Pritchard was the first author that suggested the term of "statistical bibliography" in 1969 (5). Scientometrics and bibliometrics often involve the scientific contribution of journals or specific works, citation analysis and a content analysis of words in titles, abstracts or the full text of journals. They also focus on authorship, social network analysis, co-word and keywords assigned to published articles. Nowadays, producing these reports with a number of tools have apparently made it much easier. Databases such as Web of Science (WoS), Scopus or Google Scholar have added and incorporated reference handling features (6). Bibliometrics could be considered knowledge of science because scientific literature itself becomes the subject of analysis.

Bladder cancer is the 9th-most common cancer worldwide (7,8) with 430.000 new cases diagnosed in 2012 (9). In the same year in Europe, 118.000 new cases and 52.000 deaths were estimated (10) and overheads €4.9 billion in the European Union in 2012 (11). Its high prevalence, cost, and progression risk despite local therapy lead to a major health service burden (12). Studies in the "bladder cancer" field have been increasing worldwide. The aim of this study was to perform bibliometric and scientometric analysis of the documents of such an important health problem.

Materials and Methods

Ethical approval is not obligatory as this is a retrospective, screening study and doesn't involve any human participation or personal data. The data of this study were extracted from the database of Thomson Reuters Web of Science (Thomson Reuters, New York, NY, USA) from 1975 to November 2018. WoS is the strictest in terms of acceptance and includes four databases titled Core Collection, SciELO Citation Index, Korean Journal Database and Russian Science Citation Index. The database is accessible back to 1975 and we searched all the documents using keywords [bladder cancer OR bladder tumor OR bladder neoplasm] in the "Title" field. We used the VOSviewer software tool for arranging and setting bibliometric networks and figures (VOSviewer 2018). Data were transferred from WoS in "Full Record and Cited References" content pattern.

Results

WoS database search recorded a total of 28.103 publications between 1975 and November 12, 2018. More than half of the publications were articles (n=15370, 54.4%), followed by meeting abstracts (n=7895, 27.9%), editorial materials (n=1812, 6.4%), and reviews (n=1566, 5.5%).

The number of publications according to years in bladder cancer has been shown in Figure 1.

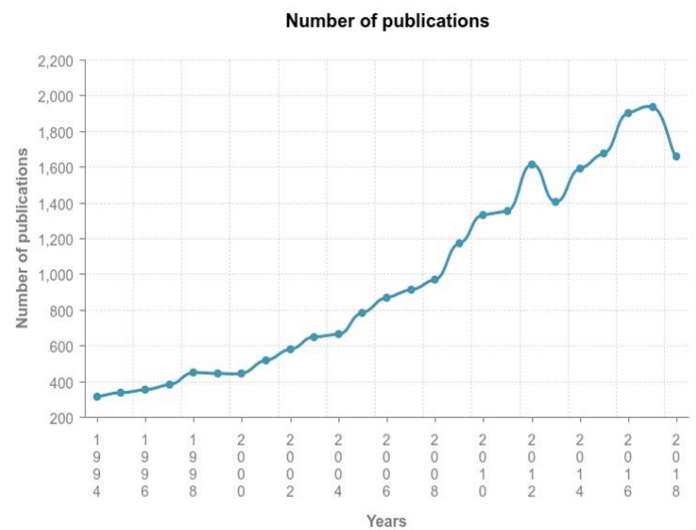


Figure 1. The number of publications according to years in bladder cancer

Publication numbers had been increased continuously and exceed 1000 after 2009. For example, in 1997, 2005, 2009 and 2014 there are 380, 783, 1172, 1591 records; respectively. The most productive year is 2017 with 1932 records.

The number of citations chart is in Figure 2. Sum of the articles cited in this field are 244.334 and if we exclude self-citations the number is 200.871. Before the 1980s the citation numbers are about 50, but after than increased evidently. Between 2005-2012 citation records are over 10.000, with the most counting 12.830 in 2006. The increase in the number of publications, according to years shows the importance of this malignancy.

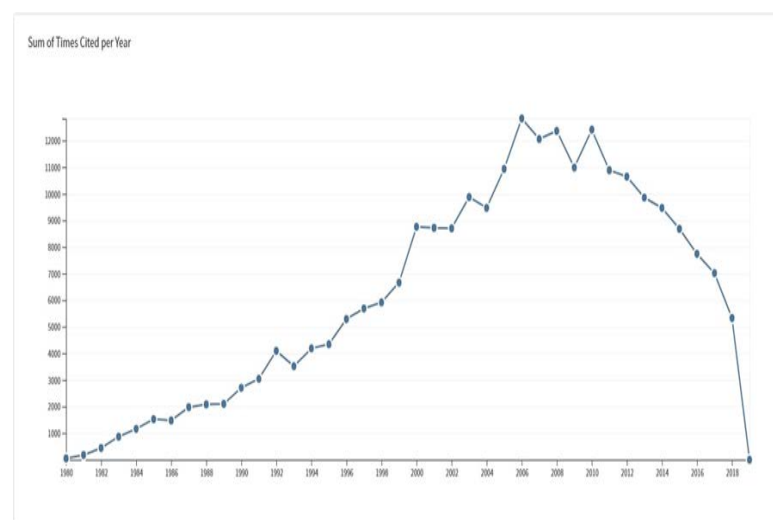


Figure 2. The number of citations to the articles in bladder cancer, per year

The country with the greatest number of publications was the United States of America (USA) with 7963 subjects, followed by the Peoples Republic of China (n=2386) and Germany (n=1987), England (n=1948) and Japan (n=1841). The publication density distribution of the manuscripts was shown on the world map (Figure 3).

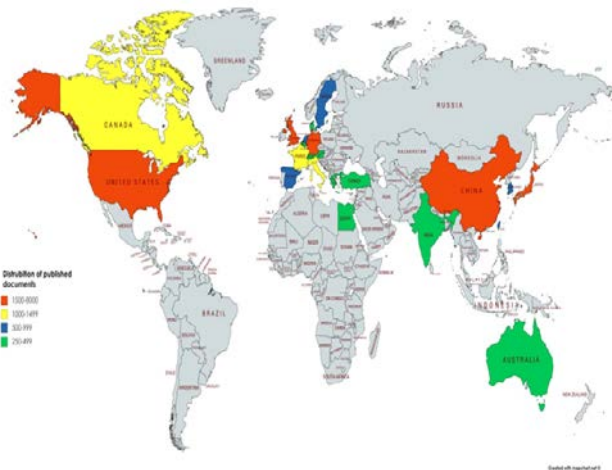


Figure 3. The worldwide publication density distribution of the manuscripts

The co-authorship network for the countries in bladder cancer was interrogated by using the WoS database. The relationship network is described with at least 100 joint publications. VOSviewer returned by this criterion with 32 countries in 5 clusters (Figure 4). This network shows the productivity power of the countries by the size of the point and the connections between the countries, authors publishing together. Five coloured clusters mean that each colour group worked with each other significantly.

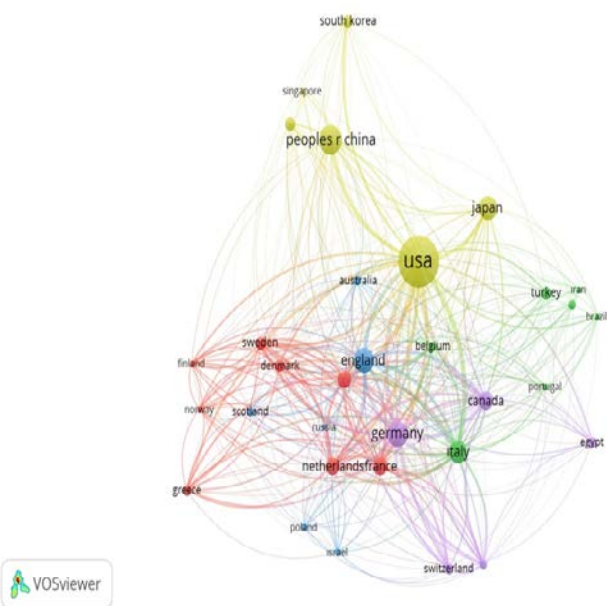


Figure 4. The co-authorship network graph for the countries

The USA with the biggest point size had the highest number of publications in bladder cancer. For example, authors from the USA worked with the authors from the Peoples Republic of China, Japan, Singapore and South Korea. USA, France and England had 31 links over 100 joint publications, while Germany, Italy, Canada had 30 links.

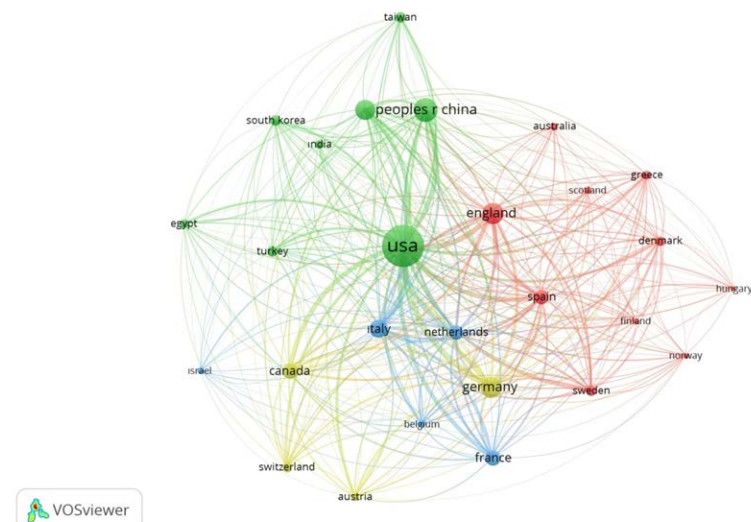


Figure 5. The citation network graph of the countries

We also created a citation network of these countries with VOSviewer (Figure 5). We defined the cut off boundary as 2000 citations, we found 27 countries in four clusters. In this classification the USA also the most cited country (183.720) followed by England (43.480), Germany (39.381), Japan (31.348), and Netherlands (30.244). Connected countries were located closely in the same colour as clusters.

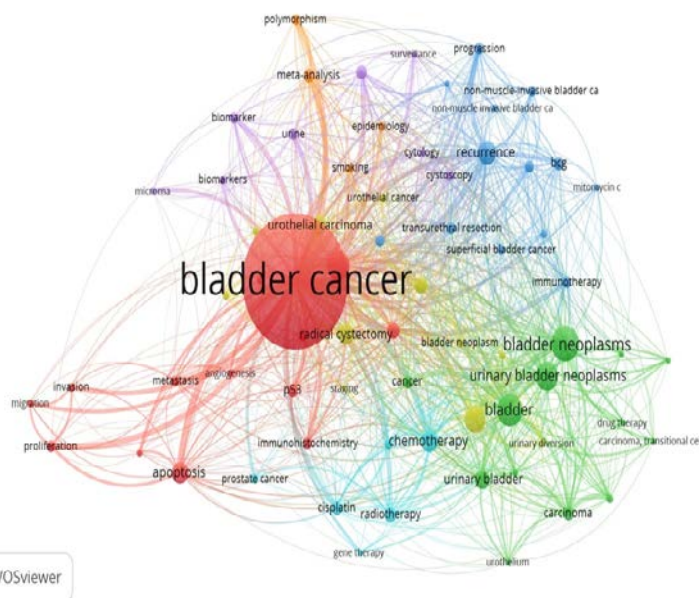


Figure 6. The keyword analysis graph (most used keywords for bladder cancer studies)

The University of Texas System had the most published documents in bladder cancer with 1081 papers and 3.8% of the total literature. This had been followed by UTMD Andersen Cancer Center (n=735, 2.6%), Memorial Sloan Kettering Cancer Center (n=651, 2.3%), University of California System (n=561, 1.9%), Harvard University (n=542, 1.9%). The first ten centers which had most publications were shown in Table 1.

Table 1. The most productive institutes in bladder cancer

Institute	Record Count	% of 28103
University Of Texas System	1081	3.847
UTMD Anderson Cancer Center	735	2.615
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	651	2.316
University Of California System	561	1.996
Harvard University	542	1.929
National Institutes Of Health NIH USA	482	1.715
NIH National Cancer Institute NCI	430	1.530
Assistance Publique Hopitaux Paris APHP	429	1.527
University Of London	410	1.459
Johns Hopkins University	346	1.231
VA Boston Healthcare System	346	1.231
University Of Southern California	340	1.210
Radboud University Nijmegen	333	1.185
University Of Toronto	291	1.035

The most productive authors are Grossman HB, Shariat SF, Lerner SP (n=290, 285, 237 documents respectively) (Table 2). Most cited three authors are Herr H, Grossman H, Lotan Y (n=9663, 6668, 5283) citations respectively.

Table 2. The most productive 15 authors

Authors	Records	% of 28103
Grossman HB	290	1.032
Shariat SF	285	1.014
Lerner SP	237	0.843
Lotan Y	233	0.829
Herr HW	222	0.790
Witjes JA	210	0.747
Soloway MS	181	0.644
Kamat AM	175	0.623
Hartmann A	151	0.537
Stenzl A	149	0.530
Kassouf W	148	0.527
Fradet Y	147	0.523
Dalbagni G	136	0.484
Kim WJ	135	0.480
Burger M	134	0.477

The Journal of Urology is the leading journal with 4483 manuscripts (15.9% of the articles in the field), followed by European Urology (n=867, 3.0%), Urology (n=810, 2.8%), BJU International (n=803, 2.8%), and Journal of Clinical Oncology (n=751, 2.6%).

The most cited article is "Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: A model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets" published in 2004 by Andersen, Jensen and Orntoft in "Cancer Research". This is also the most-cited study by the number of citations per year with an average of 207.7. The

article "MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer" is relatively a new publication with an average citation per year of 201.8 published in 2014 in "Nature" (Table 3).

Table 3. The prominent 10 most cited articles in the field

Article	Author	Publication Year	Total citation	Average citations per year
Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: A model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets	Andersen, CL; Jensen, JL; Orntoft, TF	2004	3116	207.73
Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: Long-term results in 1,054 patients	Stein, JP; Lieskovsky, G; Cote, R; et al.	2001	2071	115.06
Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials	Sylvester, RJ; van der Meijden, APM; Oosterlinck, W; et al.	2006	1231	94.69
Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer	Grossman, HB; Natale, RB; Tangen, CM; et al.	2003	1159	72.44
Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinorelbine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: Results of a large randomized, multinational, multicenter, phase III study	von der Maase, H; Hansen, SW; Roberts, JT; et al.	2000	1109	58.37
The World Health Organization International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder	Epstein, JI; Amin, MB; Reuter, VR; Mostofi, FK	1998	1107	52.71
MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer	Powles, Thomas; Eder, Joseph Paul; Fine, Gregg D.; et al.	2014	1009	201.8
Identification of p53 gene-mutations in bladder cancers and urine samples	Sidransky, D; Voneschenbach, A; Tsai, YC; et al.	1991	797	28.46
Long-term-survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinorelbine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer	von der Maase, H; Sengelov, L; Roberts, JT; et al.	2005	771	55.07
Superficial bladder - cancer - progression and recurrence	Henev, NM; Ahmed, S; Flanagan, MJ; et al.	1983	745	20.69

Keyword analysis identifies the most popular subjects used in this field. The total number of keywords is 15.450, when

we limited the minimum number of occurrences with 100, meeting the criteria is 50 (Figure 6). Most used five keywords were "bladder cancer (n=5716)", "bladder neoplasms (n=823)", "bladder (n=697)", "prognosis (n=596)", "urinary bladder neoplasms (n=592)". As seen in the infographic network there are 6 clusters related to each other. For example, bladder cancer is mostly used with apoptosis, metastasis, proliferation, p53, invasion, migration and angiogenesis.

Discussion

The first operations targeting bladder cancer are performed in 16th–17th centuries (13). The beginning of the modern urology starts in 1877 with producing the first cystoscope by Max Nitze. Advances in diagnosis and anaesthesia allowed total cystectomy to be performed, the first was in 1884 by Bardenheuer of Cologne. Bladder cancer is a lethal disease, associated with age and environmental toxins; therefore, the incidence rate is rising in regions where industrialization has led to carcinogenic exposure (14). Along with the aging population and the increasing age of surgical patients, the issue of perioperative complications and its costs gains importance (15). Despite the developing technologies, follow-up, and treatment of patients with invasive methods, bladder cancer still continues to be one of the expensive malignancies (16).

There are relatively few articles on bibliometric analysis of urologic disorders; and one in bladder cancer. It is probably due to the need for a sufficient volume of materials to be analysed and for well-established databases. The emergence and widespread distribution of the internet also made data gathering easier (17). Even though; improved general awareness, the increasing popularity of bibliometric studies, the need for classification analysis and citation analysis, the number of reports that bring urologic disorders is rather limited. To best of our knowledge, our study is the second precise international bibliometric evaluation of bladder cancer research between 1975 and November 2018.

Schöffel et al reported the bibliometric study "A critical perspective on the global research activity in the field of bladder cancer" in 2016; investigating academic publications during the period of 1900-2007 (18). Schöffel's study is the first, but printed in German; our study is the second bibliometric study but first in English in bladder cancer. We received the publication numbers since 1975 and have calculated the percentages by this time because there are few publications before 1975. Therewithal, before 1994 overall publication numbers are less than 300 per year as shown in Figure 1. Since 1900s publications about bladder cancer had been increased continuously and reached 1932 records in 2017. Up to November 2018, total records are 1655, less than 2017. Schöffel et al published their article in 2016 and the data are limited to 2007 but the bounce of

the papers is after 2009 exceeding over 1172 per year. 88% of the publications about bladder cancer are published in the last 25 years. This is probably due to understanding the seriousness, prevalence of the disease and improvements in diagnostic, molecular, genetic, screening, treatment modalities and interest in this subject. The USA was found to be the most productive country with 28.3% of total literature. There is no country from South America and Africa, except Egypt in the top 25 list. This is probably due to; bladder cancer is the most common malignancy in some parts of Africa where schistosomiasis is a widespread problem.

After a manuscript published, usually reaches to its maximum citation levels after 4-7 years (19,20). We see this citation chart in Figure 2. Although the number of publications is the highest between 2012-2016, global citation numbers are at the highest level between 2005-2012. Probably, after waiting a decade we will see the citation numbers of 2012-2016 more than 2005-2012.

The co-authorship network for the countries in bladder cancer with at least 100 joint publications created 32 countries in 5 clusters (Figure 4). WoS database revealed that most of the prolific country institutions cooperate mainly at the national level and it can be shown in this analysis that international cooperation has risen intensely over the past 25 years. This finding simply shows only the publication relationship between countries, because research is only good if performed internationally.

The citation network with the cut off boundary as 2000 citations, 27 countries were found in four clusters in four different colours (Figure 5). The USA with the biggest point is the most cited country, followed by England, Germany, Japan, Netherlands, Italy, China, and Canada. The USA, Japan and China are in green clusters while England is in red, Germany and Canada are in yellow, Netherlands and Italy are in blue. This means that the first three most cited countries haven't chosen themselves for citation. Most preferred cited countries are in the same colours.

The American institutions lead the superiority of published documents as expected. Assistance publique hôpitaux de Paris (429/28.103 records) and University of London (410/28.103 records) are the French and English institutes at the top 10, while 8 foundations are American (Table 1). This raises the question that whether research/ publication funding of these institutions in the USA are better than in other institutions. The worldwide dominance of the USA is also apparent in the journals. Through thousands of journals "The Journal of Urology" published the majority of manuscripts (n=4483, 15.9%), followed by "European Urology" (n=867, 3.0%).

In contrast to these statistics, the most cited article is from Denmark; printed in "Cancer Research", "Normalization of real-time quantitative reverse transcription-PCR data: A

model-based variance estimation approach to identify genes suited for normalization, applied to bladder and colon cancer data sets" published in 2004 by Andersen, Jensen and Orntoft. This article has cited 3116 times with an average of 207.7 citations per year. Surprisingly this is a very high rate of citation; because of including two topics (bladder and colon cancer) and a molecular study (can be cited for many fields) (Table 3).

There are some limitations to the current study. We used only one internationally established database to search the literature by Web of Science, because it is the most reliable scientific database for publications and citations (21); and one bibliometric tool "VOSviewer" for arranging and setting networks (22,23). Although the literature goes back to 1909s in PubMed, we could reach back to 1975 by searching WoS.

This study will be the beginning of a new field in the scientific literature at the evaluation of bladder cancer. Our bibliometric study; in one of the oldest and expensive malignancies, may encourage researchers to carry out further studies. Advanced evaluation parameters have to be defined for a more confident assessment of scientific work. Physicians in undeveloped and developing countries should be supported to perform studies in bladder cancer.

Acknowledgements: None

Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Ethical Approval: This study is not a clinical study and doesn't involve any human participation or personal data. Ethical approval is not obligatory for retrospective screening studies.

Conflicting interests: The authors report no conflicts of interest.





References

1. Egghe L, Rousseau R. Introduction to informetrics: Quantitative methods in library, documentation and information science. New York: Elsevier Science Publishers, 1990:292.
2. Ellegaard O, Wallin JA. The bibliometric analysis of scholarly production: how great is the impact? *Scientometrics*. 2015;105(3):1809–31.
3. Bar-Ilan J. Informetrics at the beginning of the 21st century-A review. *Journal of Informetrics*. 2008;2(1):1–52.
4. Bar-Ilan J. Citations to the "Introduction to informetrics" indexed by WOS, Scopus and Google Scholar. *Scientometrics*. 2010;82(3):495–506.
5. Pritchard A. Statistical Bibliography or Bibliometrics. *Journal of Documentation*. 1969;25(4):348–9.
6. Li J, Burnham JF, Lemley T, Britton RM. Citation analysis: Comparison of Web of Science, Scopus, SciFinder, and Google Scholar. *Journal of electronic resources in medical libraries*. 2010;7(3):196–217.

7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87–108.
8. Turkoglu AR, Demirci H, Coban S, Guzelsoy M, Toprak E, Aydos MM, et al. Evaluation of the relationship between compliance with the follow-up and treatment protocol and health literacy in bladder tumor patients. *The Aging Male*. 2019;22(4):266–71.
9. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
10. Marcos-Gragera R, Mallone S, Kiemeny LA, Vilardell L, Malats N, Allory Y, et al. Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: Results of the population-based study EURO-CARE-5. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2217–30.
11. Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic Burden of Bladder Cancer Across the European Union. *Eur Urol*. 2016;69(3):438–47.
12. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung, WWL., Goggins WB, Ng CF., et al. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep*. 2018;8(1):1129.
13. Patel SR, Moran ME, Nakada SY. The History of Technologic Advancements in Urology. Cham: Springer International Publishing, 2018:59.
14. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008;(218):12–20.
15. Halachmi S, Katz Y, Meretyk S, Barak M. Perioperative morbidity and mortality in 80 years and older undergoing elective urology surgery – A prospective study. *The Aging Male*. 2008;11(4):162–6.
16. Amuran GG, Eyuboglu IP, Tinay I, Akkiprik M. New Insights in Bladder Cancer Diagnosis: Urinary miRNAs and Proteins. *Med. Sci*. 2018;6(4):113.
17. Ellegaard O, Wallin JA. The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact? *Scientometrics*. 2015;105(3):1809–31.
18. Schöffel N, Domnitz F, Brüggmann D, Klingelhöfer D, Bendels MH, Groneberg DA. A critical perspective on the global research activity in the field of bladder cancer. *Urologe A*. 2016;55(11):1470–80.
19. Száva-Kovács E. Unfounded attribution of the "half-life" index-number of literature obsolescence to Burton and Kebler: A literature science study. *J Am Soc Inf Sci Technol*. 2002;53(13):1098–105.
20. Umstatter W, Rehm M, Dorogi Z. The Half Life in Scientific Literature. *Nachr Dok*. 1982;33(2):50–2.
21. Sevinc A. Web of science: a unique method of cited reference searching. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(7):980–3.
22. Van Eck NJ, Waltman L, Dekker R, Van den Berg J. A comparison of two techniques for bibliometric mapping: Multidimensional scaling and VOS. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*. 2010;61(12): 2405–16.
23. Waltman L, Van Eck NJ, Noyons ECM. A unified approach to mapping and clustering of bibliometric networks. *Journal of Informetrics*. 2010;4(4): 629–35.

Çocuklarda Henoch-Schönlein Purpurası: 2 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Henoch-Schönlein Purpura in Children: 2 Years of Single Center Experience

Mehtap AKBALIK KARA¹ , Beltinge DEMİRCİOĞLU KILIÇ² , Mithat BÜYÜKÇELİK² , Ayşe BALAT³ 

1 Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

2 Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

3 Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji ve Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz.

Amaç: Henoch-Schönlein purpurası (HSP) tanısı ile izlenen hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini değerlendirmek ve böbrek tutulumu riski açısından karşılaştırmak
Materyal ve metod: Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemiz çocuk nefroloji-romatoloji polikliniğinde HSP tanısı konup en az 1 yıl süre ile izlenen hastaların dosyaları gözden geçirildi. Demografik veriler, öykü, tanı yaşı, fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, organ tutulumları, böbrek biyopsileri, tüm tedavi rejimleri ve izlemleri değerlendirildi.
Bulgular: Çalışmamızda 2 yıllık süre içinde 57'si erkek (% 48.3) 61'i kız (% 51.7) toplam 118 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması 7.9 ± 2.81 , kız: erkek oranı 1: 0.93 idi. 10 yaş ve altında 98 hasta (% 83.1) varken, 10 yaş üzeri hasta sayısı 20 (% 16.9) idi. Hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık tekrarı, eklem tutulumu yeri ve süresi, döküntünün yeri ve süresi, gastrointestinal tutulum, testis tutulumu, laboratuvar parametreleri ile böbrek tutulumu karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
Sonuç: İki yıllık süre içinde HSP tanısı ile izlediğimiz hastaları geriye dönük olarak değerlendirdiğimizde böbrek tutulumu açısından risk faktörlerine baktığımızda anlamlı bir faktör tespit edemedik. Bu durum bize tüm HSP hastalarının dikkatli bir biçimde böbrek tutulumu açısından takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Henoch-Schönlein purpurası

Abstract

Background: To evaluate the demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with Henoch-Schönlein purpura (HSP) and compare the risk of renal involvement

Materials and Methods: The files of the patients who were diagnosed as HSP in the pediatric nephrology-rheumatology clinic of our hospital between January 2015 and January 2017 and followed for at least 1 year were reviewed. Demographic data, history, age at diagnosis, physical examination, laboratory tests, organ involvement, renal biopsies, all treatment regimens and follow-up were evaluated.

Results: There were 118 patients 57 male (48.3%), 61 females (51.7%) in a 2-year period. The mean age of the patients was 7.9 ± 2.81 and the female: male ratio was 1: 0.93. While there were 98 patients (83.1%) under 10 years of age, the number of patients over 10 years of age was 20 (16.9%). There was no significant relationship between age, sex, recurrence of disease, location and duration of joint involvement, location and duration of rash, gastrointestinal involvement, testicular involvement, laboratory parameters and renal involvement.

Conclusion: When we retrospectively evaluated the patients, who were followed up with the diagnosis of HSP over a two-year period, we did not find any significant factor in the risk factors for renal involvement. In fact, this suggests that all HSP patients should be carefully monitored for renal involvement.

Key words: Childhood, Henoch-Schönlein purpura

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Mehtap Akbalık Kara

Diyarbakır Çocuk Hastalıkları
Hastanesi
Çocuk Nefroloji Kliniği
Diyarbakır, Türkiye
E mail: mehtapakbalik@hotmail.com
GSM : +90 506 578085

Geliş tarihi / Received:
02.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
04.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.697466

Bu çalışma '3-6 October 2018 51st
Annual Scientific Meeting of The
European Society for Paediatric
Nephrology' toplantısında poster
olarak sunulmuştur.

Giriş

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) çocuklukta en sık görülen vaskülit tipidir (1). HSP, herhangi bir yaşta görülebilse de en sık çocukluk yaş grubunda ortaya çıkan ve sıklıkla kendini sınırlayan bir hastalıktır (2). HSP'de görülen tipik klinik bulgular non-trombositopenik purpura, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu ve böbrek tutulumudur. Diğer organ tutulumları da nadir olsa da görülebilmektedir (3). Hastalığın kesin nedeni bilinmese de, hastalığı tetikleyen risk faktörleri enfeksiyonlar (özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları), yiyecekler, ilaçlar, aşılarda, ve böcek ısırıklarıdır (1). Küçük damarlarda immunglobulin A (Ig A) birikimi ile klinik bulgular ortaya çıkar (4). HSP'de ortaya çıkan en ciddi komplikasyon böbrek tutulumudur (5). En sık görülen renal tutulumlar; izole mikroskobik hematüri ve minimal proteinüri iken nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği daha az görülür (6).

Biz bu çalışmada HSP tanısı ile izlediğimiz hastalarımızı klinik ve laboratuvar özelliklerini, organ tutulumlarını, böbrek tutulumunu etkileyen faktörleri geriye dönük olarak tespit etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında hastanemiz çocuk nefroloji-romatoloji polikliniğine başvurup HSP tanısı konup en az 1 yıl süre ile izlenen 118 hasta geriye dönük olarak çalışmaya dahil edildi. HSP tanısı Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından kabul edilen HSP kriterlerine göre tanımlandı (7) (Tablo1). Tanı için tüm hastalarda ciltte purpura ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması arandı. Bunlar;

- 1-Karın ağrısı
- 2- Artrit veya artralji
- 3- Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülitin gösterilmesi
- 4- Böbrek tutulumu

Tüm hastaların yaş, cinsiyetleri ve hastalığın hangi mevsimde ortaya çıktığı, (kış, sonbahar, ilkbahar, yaz) hangi tetikleyici risk faktörleri sonrasında (üst solunum yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu, aşı, ilaç ve diğer viral enfeksiyon sonrası, diğer bilinmeyen nedenlerle) görüldüğü değerlendirildi. Tanı yaşı ≤ 10 yaş ve >10 yaş olan hastalar olarak 2 gruba ayrılıp, yaş ve cinsiyetlerine göre böbrek tutulum ilişkisi değerlendirildi.

Hastaların eklem tutulumları alt ekstremitte, üst ekstremitte, her iki ekstremitte ve sadece artralji olan hastalar olarak gruplandırıldı. Artrit süreleri 1-3 gün, 4-7 gün ve 7 günden fazla devam eden eklem tutulumu olarak kaydedildi. Artrit süreleri ve tutulum yaygınlığı ile böbrek tutulumunun ilişkili olup olmadığı değerlendirildi.

Erkek çocuklarda testis tulumu olup olmadığı dosya bilgilerinden kaydedilip böbrek tutulumu ile ilişkisine bakıldı. HSP döküntüsünün yeri (sadece alt ekstremitte, alt ve üst ekstremitte ve tüm vücut), döküntü süresi (1-5 gün, 5-10

gün, 10-15 gün, 15-30 gün ve 30 günden fazla) ve eğer varsa hastalığın tekrar zamanı (1-3 ay, 4-6 ay, 6-12 ay, 1-2 yıl) ile böbrek tutulumu ilişkileri gözden geçirildi.

Tablo 1. HSP hastalarının demografik özellikleri

		Hasta Sayısı	Yüzdesi (%)
Cinsiyet	Erkek	57	48.3
	Kız	61	51.7
Yaş	10 yaş üstü	20	16.9
	10 yaş ve altı	98	83.1
Mevsim	Kış	37	31.4
	İlkbahar	22	18.6
	Yaz	16	13.6
	Sonbahar	43	36.4
Tetikleyici faktör	Üst solunum yolu enfeksiyonu	88	74.6
	Aşı, ilaç,viral enfeksiyon	3	2.5
	Bilinmeyen	27	22.9

Tüm hastalarda tam kan sayımı hemoglobin (hgb), hematokrit (htc), beyaz küre sayısı, nötrofil ve lenfosit sayıları, trombosit sayıları, ortalama trombosit volümü (MPV) sayıları dosya bilgilerinden kaydedildi. MPV değeri ≤ 7.5 fL, 7.5-10.5 fL arası ve ≥ 10.6 fL olan hastalarda böbrek tutulum ilişkisine bakıldı. Antinükleer antikor, anti-dsDNA, perinükleer antinükleer sitoplazmik antikor (p-ANCA) kompleman düzeyleri (C3, C4), Anti-streptolizin-O (ASO), IgA düzeyi, C-reaktif protein (CRP) düzeyleri değerlendirildi. C3 > 195 mg / dL, C4 > 45 mg / dL, ASO > 200 IU / mL, IgA > 400 mg / dL ve CRP >0.5 mg / dL artmış olarak değerlendirildi; C3 <90 mg / dL ve C4 <10 mg / dL düşük seviyeler olarak değerlendirildi. Laboratuvar değerleri ile böbrek tutulumu arasında ilişki karşılaştırıldı.

Böbrek tutulumu olarak; sadece hematüri olması (idrarda sedimentinde mikroskobik olarak her büyük büyütme alanında 5'ten fazla eritrosit olması veya dipstikte $\geq 1+$ eritrosit varlığı), proteinüri olması (spot idrarda protein/kreatinin oranının 2 yaşından küçük çocuklarda > 0.5 mg/mg, 2 yaşından büyük çocuklarda > 0.2 mg/mg olması, 24 saatlik idrarda > 4 mg/m²/saat olması), hematüri ve proteinürinin birlikte olması veya nefrotik düzeyde proteinüri (24 saatlik idrarda ≥ 40 mg/m²/saat, spot idrarda protein/Cr > 2 mg/mg) olması şeklinde tanımlandı (8).

Böbrek biyopsisi nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalara veya nefrotik sendromu olan olgulara, makroskobik hematürisi, hipertansiyonu veya akut böbrek yetmezliği olan hastalara yapıldı. Böbrek biyopsi örnekleri Uluslararası Çocuklarda Böbrek Hastalığı Çalışma Grubu (ISKDC) tarafından sınıflandırmaya uygun olarak evreleme yapıldı (9). Buna göre histopatolojik evre, tedavi protokolü, tedavi süresi ve klinik gidiş bilgileri kaydedildi.

Çalışmamız 1983' te revize edilmiş 1975 Helsinki deklarasyonuna uygun olarak üniversitemiz yerel etik kurul onayı alındıktan sonra (06.02.2017 tarihinde 2017/42 sayılı karar ile) hazırlanmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler SPSS Statistics (Software Vers. 22.0) programı ile değerlendirildi. Kolmogorov-Smirnov ile verilerin dağılımına bakıldı. Student T test ile nicel verilerin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare Testi kullanıldı ve tüm testlerde $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 2 yıllık süre içinde 57'si erkek (% 48.3) 61'i kız (% 51.7) toplam 118 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 7.9 ± 2.81 , kız: erkek oranı 1:0.93 idi. 98 hastanın (% 83.1) 10 yaş ve altında, 20 (% 16.9) hastanın 10 yaş üzerinde tanı aldığı görüldü. HSP tanısı konan hastaların başvuru mevsimlerine bakıldığında; 16 olgu (% 13.6) yaz mevsiminde, 22 olgu (% 18.6) ilkbahar mevsiminde, 43 olgu (% 36.4) sonbahar mevsiminde, 37 olgu (% 31.4) kış mevsiminde tanı aldı. Tüm olgulara bakıldığında hastaların % 67.8'inin sonbahar ve kış aylarında tanı aldığı görüldü. Hastalığı tetikleyici faktörler değerlendirildiğinde en sık olarak 88 olguda (% 74.6) bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası HSP geliştiği görüldü. Aşı sonrası sadece 1 olguda (% 0.8), su çiçeği enfeksiyonu sonrası ise 2 olguda (% 1.7) HSP geliştiği görüldü. Geri kalan 27 olguda (% 22.9) ise herhangi bir tetikleyici faktör tespit edilemedi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

HSP tanısı konan hastaların döküntüleri incelendiğinde 83 hastada (% 70.3) sadece alt ekstremitede döküntü, 31 olguda (% 26.3) hem alt hem de üst ekstremitede döküntü, 4 olguda (% 3.4) yüz, kulak sayvanı ve boyun dahil tüm vücutta döküntü mevcuttu. Döküntülerin süresine bakıldığında; 1 olguda (% 0.9) 1-5gün, 29 olguda (% 24.8) 5-10 gün, 30 olguda (% 25.6) 10-15 gün, 35 olguda (% 29.9) 15-30 gün, 23 olguda (% 18.8) 1 aydan fazla sürdüğü saptandı. HSP tanısı ile izlediğimiz 118 hastanın 104'ünde (% 88.9) hastalık ve döküntü tekrarlamazken, 5 hastada (% 4.2) 3 ay içinde, 3 hastada (% 2.3) 3-6 ay içinde, 3 hastada (% 2.3) 6 ay-1 yıl içinde, 3 hasta da (% 2.3) 1-2 yıl içinde HSP tekrarı görüldü.

Gastrointestinal tutulum açısından 118 hasta değerlendirildiğinde tüm hastalarda GİS tutulumu vardı. 103 hastada (tüm hastaların % 87.3'ünde) karın ağrısı, 39 hastada (tüm hastaların % 33.1'inde) kusma, 47 hastada (tüm hastaların % 39.8'inde) melena mevcuttu. Bazı hastalarda birden fazla GİS tutulumu mevcuttu. Bir hastada invajinasyon saptandı (% 0.84). Çocuk cerrahi tarafından kapalı redüksiyon uygulandı. 57 erkek hastanın 6'sında (%10.5) testis tutulumu vardı.

Eklem tutulumları göz önünde bulundurulduğunda 106 hastada (% 88.1) eklemde artrit bulguları varken 12 hastada (% 10.2) artralji vardı. 76 hastada (% 64.4) sadece alt ekstremitede, 3 hastada (% 2.5) sadece üst ekstremitede, 27 hastada (% 22.9) hem alt, hem üst ekstremitede artrit

bulguları varken, 12 hastada (% 10.2) sadece artralji mevcuttu. Artrit sürelerine bakıldığında 19 hastada (% 15.4) 1-3 gün, 59 hastada (% 50.4) 4-7 gün, 40 hastada (% 34.2) 7 günden daha uzun süre devam ettiği saptandı.

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri

Klinik bulgular	Hasta sayısı (%)
Purpura	118 (100)
Alt ekstremitte	83 (70.3)
Alt + üst ekstremitte	31 (26.3)
Tüm vücut	4 (3.4)
Eklem tutulumu	118 (100)
Artrit	
Alt ekstremitte	76 (64.4)
Üst ekstremitte	3 (2.5)
Alt+üst ekstremitte	27 (22.9)
Artralji	12 (10.2)
Gastrointestinal tutulum	118 (100)
Karın ağrısı	103 (87.3)
Kusma	39 (33.1)
Melana	47 (39.8)
İnvajinasyon	1 (0.84)
Renal	31 (26.3)
Mikroskobik hematüri	7 (5.9)
Makroskobik hematüri	3 (2.54)
Nefrotik proteinüri	21 (17.7)
Testis (erkek)	6 (10.5)

Böbrek tutulumlarına bakıldığında 118 hastanın 31'inde (% 26.3) böbrek tutulumu varken geri kalan 87 hastada (% 73.7) böbrek tutulumu saptanmadı. Böbrek tutulumu olan hastaların 7'sinde (% 5.9) sadece mikroskobik hematüri, 3'ünde (% 2.54) makroskobik hematüri, 21'inde (% 17.7) nefrotik proteinüri saptandı. Böbrek tutulumu olan hastaların 27'sinde (% 23.1) ilk bir ay içinde klinik ve laboratuvar bulgular saptanırken geri kalan 4 hastada (% 3.4) böbrek tutulumu ilk 1-3 ay içinde görüldü. Renal tutulumu olan 31 hastanın 23'üne böbrek biyopsisi yapıldığı diğer 8 hastaya biyopsi yapılmadığı saptandı. 2 hastada makroskobik hematüri, akut nefritik sendrom tablosu, 21 hastada nefrotik düzeyde proteinüri nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmıştı. Renal biyopsi evrelerine göre biyopsi yapılan 23 hastanın 1'inde evre 1, 11'inde evre 2, 11'inde evre 3 biyopsi bulguları saptandı.

Hastaların klinik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde HSP hastalarımızın tümünde kompleman 3 (C3) düzeyi normal iken 1 hastada kompleman 4 (C4) düzeyi sınırda düşük saptandı. CRP düzeyleri 35 hastada (% 29.7) yüksek iken geri kalan 83 hastada (% 70.3) normaldi. ASO düzeyi 26 hastada (% 22) yüksek iken diğer hastalarda normal düzeylerde idi. Tüm hastalarda IgA düzeyi normal iken sadece bir hastada (% 0.84) düşük saptandı. Bu hastanın takibinde tekrarlanan IgA düzeyi normaldi.

Böbrek tutulum açısından risk faktörleri değerlendirildi. Renal tutulum ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı görüldü ($p:0.680$). Hastalar ≤ 10 yaş ve > 10 yaş olarak kategorize

edildiğinde; yine renal tutulumu ile bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.240). Döküntü süresinin uzun olması, hastalık tekrarı oranı, testis tutulumu, GİS tutulumu, eklem tutulumunun yeri, artrit süresi ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla; p:0.809, p:0.602, p:0.707, p:0.657, 0.999, 0.680). Laboratuvar değerleri ile böbrek tutulumu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de CRP düzeyinin yüksek olması, MPV değerlerinin $\leq 7,5$ fL 7,6-10,5fL arası ve $\geq 10,6$ fL olması ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.199, p:0.743). Klinik ve laboratuvar bulgularının böbrek tutulumuna etkisinin değerlendirilmesi tablo 3'te gösterilmiştir. Tedavi açısından hastalar değerlendirildiğinde tüm hastalara yatak istirahati, uygun beslenme şekli, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar verildi. Toplam 50 hastaya kortikosteroid tedavisi verildi. Steroid tedavisi verilen 50 hastanın 23'üne böbrek tutulumu nedeni ile verilirken, 27 hastaya gastrointestinal tutulum nedeni ile verildi. Renal biyopsi yapıp steroid tedavisi verilen hastalardan 4'üne 2 ayın sonunda proteinürinin devam etmesi nedeni ile siklofosamid, 9'una siklosporin-A tedavisi verildi. Toplamda 9 hastaya 30 mg/kg/gün dozunda 3-6 kez pulse metilprednizolon tedavisi verildi. Hastaların en az 1 yıllık süre sonundaki takiplerinde hiçbir hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ve/veya proteinüri saptanmadı.

Tablo 3. Klinik ve laboratuvar bulgularının böbrek tutulumuna etkisinin değerlendirilmesi

		Böbrek tutulumu		p
		Var (n=31)	Yok (n=87)	
Yaş grupları	≤ 10 yaş	21 (%23,6)	68 (%76,4)	0,240
	10 yaş üstü	10 (%34,5)	19 (%65,5)	
Cinsiyet	Kız	17 (%27,9)	44 (%72,1)	0,680
	Erkek	14 (%24,6)	43 (%75,4)	
Döküntü Süresi	1-5 gün	0 (%0)	1 (%100)	0,809
	5-10 gün	6 (%20)	23 (%80)	
	10-15 gün	8 (%25,6)	22 (%74,4)	
	15-30 gün	9 (%25,7)	26 (%74,3)	
	30 günden fazla	8 (%31,8)	15 (%68,2)	
CRP	Normal	19 (%22,9)	64 (%77,1)	0,199
	Yüksek	12 (%34,3)	23 (%65,7)	
Artrit Süresi	1-3 gün	4 (%16,7)	15 (%83,3)	0,680
	4-7 gün	13 (%22)	46 (%78)	
	7 günden sonra	14 (%35)	26 (%65)	
Eklem Tutulum Yeri	Alt Ekstremité	19 (%25)	57 (%75)	0,999
	Üst Ekstremité	0 (%0)	3 (%100)	
	Her ikisi	9 (%33,3)	18 (%66,7)	
	Sadece Artralji	3 (%25)	9 (%75)	
MPV	7,5 fLden az	2 (%22,2)	7 (%77,8)	0,743
	7,5-10,5fL arası	24 (%28,2)	61 (%71,8)	
	10,6fLden fazla	5 (%20,8)	19 (%79,2)	

CRP: C-reaktif protein, n: Hasta sayısı, MPV: Ortalama trombosit volümü

Tartışma

Henoch-Schönlein purpurası çocukluk çağında en sık 2-10 yaş arası görülen vaskülit tipidir (10). Literatürde erkek/kız oranı 1.3/2 oranında bildirilirken bazı çalışmalarda kız/erkek oranı 1.2/1 olarak bildirilmiştir (11). Bizim çalışma-

mızda da benzer şekilde kız/erkek oranı 1/0.93 idi. Çalışmamızda 10 yaş altı hasta sayısı % 83.1 olup ortalama tanı yaşı 7.9 ± 2.81 idi. Hastalarımızın başvuru mevsimlerine bakıldığında en çok sonbahar ve kış aylarında tanı aldıkları görülmektedir. Tüm olguların % 67.4'ü sonbahar ve kış aylarında başvurmuş olup bu sonuç literatürdeki çalışmalarla benzerdir (12,13). Çalışmamızda hastalığı tetikleyen faktörler içinde en sık bir üst solunum yolu enfeksiyonu mevcutken, 3 hastada aşı ve viral enfeksiyon sonrası, geri kalan 27 hastada herhangi bir belirleyici etken bulunamamıştır. Literatürde yer alan çalışmalarda da en sık saptanan faktör bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası hastalığın görülmesidir (1). Sonbahar ve kış aylarında hava değişikliklerinin daha fazla olması ve bu mevsimlerde çocuklarda enfeksiyonların daha fazla görülmesi önemli bir nedendir (1,12,13).

Tüm hastalarda ilk başvuru döküntü ile olmuştur. 83 hastada (% 70.3) sadece alt ekstremitéde döküntü, 31 olguda (% 26.3) hem alt hem de üst ekstremitéde döküntü, 4 olguda (% 3.4) yüz, kulak sayvanı ve boyun dahil tüm vücutta döküntü mevcuttu. Döküntülerin süresine bakıldığında; 1 olguda (% 0.9) 1-5 gün, 29 olguda (% 24.8) 5-10 gün, 30 olguda (% 25.6) 10-15 gün, 35 olguda (% 29.9) 15-30 gün, 23 olguda (% 18.8) 1 aydan fazla sürdüğü saptandı. Döküntü süresinin uzun olması ile böbrek tutulumu değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0.809). Rigante ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada döküntü süresinin 30 günden uzun olması tek başına hastalık tekrarı ve böbrekte sekel açısından bir risk faktörü olarak görülmüştür. Vasküler inflamasyon ve immün kompleks birikimi olmasının böbrek tutulumunu tetikleyen muhtemel bir faktör olduğu düşünülmüştür (14). Bizim çalışmamızda bu ilişkinin saptanmamasının hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. HSP tanısı ile izlediğimiz 118 hastanın 104'ünde (% 88.9) hastalığa ait tekrar görülmezken 14 hastada (% 11) HSP tekrarı görülmüştür. Aynı şekilde hastalık tekrarı ile böbrek tutulumu arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (p:0.602).

Gastrointestinal tutulum açısından 118 hasta değerlendirildiğinde 103 hastada (% 87.3) karın ağrısı, 39 hastada (% 33.1) kusma, 47 hastada (% 39.8) melena mevcuttu. Tüm hastalarda GİS tutulum görülürken bazı hastalarda birden fazla GİS tutulum vardı. Bir hastada invajinasyon saptandı. Karın ağrısı, kusma ve melena gastrointestinal tutulumlar içinde en sık görülen tutulumlardır (11,15,16). Birçok çalışmada gastrointestinal tutulum oranları yüksektir (1,11). Gastrointestinal tutulumu ile böbrek tutulumu arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0.657). Literatürde de benzer şekilde gastrointestinal tutulum ile böbrek tutulumu arasında çalışmamızda olduğu gibi anlamlı ilişki saptanmayan çalışmalar olduğu görülmüştür (14,17). Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da karın ağrısı ile HSP de böbrek tutulumu arasında

bir korelasyon olmadığını saptamışlardır (18). Ancak literatürde GİS tutulumu ile böbrek tutulumu arasında ilişki olduğunu saptayan çok sayıda çalışma olduğu da görülmüştür (19).

Testis tutulumu % 2-38 arasında olup (20), bizim çalışmamızda bu oran % 10.5 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda testis tutulumu ile böbrek tutulumu arasında ilişki saptanmamıştır (p:0.707) Literatürde de bu ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi (17) bu ilişkinin olduğunu gösteren çalışmalar da saptanmıştır (21).

Eklem tutulumları göz önünde bulundurulduğunda 106 hastada (% 88.1) eklemde artrit bulguları varken 12 hastada (% 10.2) artralji vardı. 76 hastada (% 64.4) sadece alt ekstremitede, 3 hastada (% 2.5) sadece üst ekstremitede, 27 hastada (% 22.9) hem alt hem üst ekstremitede artrit bulguları varken, 12 hastada sadece (% 10.2) artralji mevcuttu. Literatüre baktığımızda da benzer biçimde en sık alt ekstremitede artrit bulguları olduğu görülmüştür (1,12). Eklem tutulumunun lokalizasyonu ve artrit süresinin uzaması ile böbrek tutulumu arasında da ilişki olmadığı görülmüştür (p:0.999, p:0.680).

Laboratuvar sonuçlarını değerlendirdiğimizde CRP yüksekliği ve son yıllarda sıklıkla çalışmalarda yer alan MPV değerleri ile böbrek tutulumu arasında ilişki olup olmadığına baktık. Literatürde yüksek MPV ve CRP değerleri ile böbrek tutulumu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (17,22). Biz çalışmamızda CRP yüksekliği ve yüksek MPV değerleri ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki saptamadık (p:0.199, p:0.473).

Böbrek tutulumlarına bakıldığında 118 hastanın 31'inde (% 26.3) böbrek tutulumu varken geri kalan 87 hastada (% 73.7) böbrek tutulumu saptanmadı. Böbrek tutulumu olan hastaların 27'sinde ilk bir ay içinde klinik ve laboratuvar bulgular saptanırken geri kalan 4 hastada böbrek tutulumu ilk 1-3 ay içinde görüldü. Literatürdeki çalışmalarda da renal tutulum en sık ilk 1 ay içinde gözükmemektedir (17). Renal tutulumu olan 31 hastanın 23'üne böbrek biyopsisi yapıldığı sadece mikroskobik hematüri olan 8 hastaya biyopsi yapılmadığı saptandı. 2 hastada nefrotik sendrom bulguları, 2 hastada makroskobik hematüri, akut nefritik sendrom tablosu, 19 hastada nefrotik düzeyde proteinüri nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmıştı. Renal biyopsi evrelerine göre biyopsi yapılan 23 hastanın 1'inde evre 1, 11'inde evre 2, 11'inde evre 3 biyopsi bulguları vardı. Sano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başvuru böbrek tutulumunun ağırlığı ve nefrotik proteinürinin ağırlığının en önemli prognostik faktör olduğu saptanmıştır (23). Bazı çalışmalarda ise esas prognostik faktörün biyopside histopatolojik bulguların ağırlığı olduğu ifade edilmiştir (24). Son dönem böbrek yetmezliğinin hastaların yaklaşık %1 inde görülebildiği tahmin edilmektedir (25). Renal biyopsi yapıp steroid tedavisi verilen hastalardan 4'üne 2 ayın sonunda proteinürinin devam etmesi nedeni ile siklofosfamid, 9'una siklosporin-A tedavisi verildi. Hastaların en az 1 yıllık

süre sonundaki takiplerinde hiçbir hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ve/veya proteinüri saptanmadı. Hastalarımızın böbrek biyopsi evrelerinin evre1- evre 3 arası olması, evre 4 ve evre 5 hastamızın olmaması uzun dönem takiplerinde proteinürilerinin olmaması ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olmaması açısından bir neden olabilir.

Sonuç olarak; iki yıllık süre içinde HSP tanısı ile izlediğimiz hastaları geriye dönük böbrek tutulumu açısından risk faktörlerine baktığımızda anlamlı bir faktör tespit edemedik. Bu durum bize tüm HSP hastalarının dikkatli bir biçimde en önemli morbidite olan renal tutulum açısından takip edilmesi gerektiğini düşündürmekle birlikte çalışmamızın geriye dönük olması ve hasta sayısının sınırlı olması kısıtlayıcı unsurlardır. Literatürde varolan çalışmalarda inflamasyon göstergelerinin renal tutulum açısından risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olsa da biz yine de tüm hastaların dikkatle takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Açıklamalar

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal destek : Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Etik kurul onayı : 06.02.2017 -2017/42 sayılı karar ile Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Wang X, Zhu Y, Gao L, Wei S, Zhen Y, Ma Q. Henoch-Schönlein purpura with joint involvement: Analysis of 71 cases. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):20.
2. Saulsbury FT. Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):35-40.
3. Chen J, Fang X, Dang X, Wu X, Yi Z. Association of the paired box 2 gene polymorphism with the susceptibility and pathogenesis of Henoch Schönlein purpura in children. *Mol Med Rep*. 2015;11(3): 1997-2003.
4. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M. Therapy for children with henoch-schonlein purpura nephritis: a systematic review. *Scientific World Journal*. 2007; 10(7): 20-30.
5. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch-Schönlein nephritis: a randomized trial. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26(12): 2159-66.
6. Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. *World J Pediatr*. 2015;11(1):29-34.
7. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):798-806.
8. Lee YH, Kim YB, Koo JW, Chung JY. Henoch-Schonlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2016;19(3):175-185.
9. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in children. *Br*

- Med J.1977; 2:11-4.
10. Ozen S. The spectrum of vasculitis in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16(3):411-25.
11. Calviño MC, Llorca J, García-Porrúa C, Fernández-Iglesias JL, Rodríguez-Ledo P, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: A 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(5): 279-90.
12. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(3):143-53.
13. Nong BR, Huang YF, Chuang CM, Liu CC, Hsieh KS. Fifteen-year experience of children with Henoch-Schönlein purpura in southern Taiwan, 1991-2005. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(4):371-6.
14. Rigante D, Candelli M, Federico G, Bartolozzi F, Porri MG, Stabile A. Predictive factors of renal involvement or relapsing disease in children with Henoch-Schönlein purpura. *Rheumatol Int.* 2005; 25(1): 45-8.
15. Chen O, Zhu XB, Ren P, Wang YB, Sun RP, Wei DE. Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. *Afr Health Sci.* 2013;13(1): 94-9.
16. Anil M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anil AB, Yavaşcan O, et al. Henoch-Schönlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *Turk J Pediatr.* 2009;51(5): 429-36.
17. Demircioğlu Kiliç B, Kasap Demir B. Determination of Risk Factors in Children Diagnosed With Henoch-Schönlein Purpura. *Arch Rheumatol.* 2018; 33(4):395-401.
18. Zhao YL, Liu ZJ, Bai XM, Wang YC, Li GH, Yan XY. Obesity increases the risk of renal involvement in children with Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2015;174(10):1357-63.
19. Chan H, Tang YL, Lv XH, Zhang GF, Wang M, Yang HP, et al. Risk Factors Associated with Renal Involvement in Childhood Henoch-Schönlein Purpura: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(11): e0167346.
20. Lim Y, Yi BH, Lee HK, Hong HS, Lee MH, Choi SY, et al. Henoch-Schonlein purpura: ultrasonography of scrotal and penile involvement. *Ultrasonography.* 2015;34(2):144-147.
21. Tabel Y, Inanc FC, Dogan DG, Elmas AT. Clinical features of children with Henoch-Schonlein purpura: risk factors associated with renal involvement. *Iran J Kidney Dis.* 2012; 6(4):269-74.
22. Elmas AT, Tabel Y. Platelet Counts in Children With Henoch-Schonlein Purpura--Relationship to Renal Involvement. *J Clin Lab Anal.* 2016; 30(1):71-4.
23. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):196-201.
24. Amore A, Camilla R, Coppo R. News on the etiopathogenesis and the treatment of Schoenlein-Henoch nephritis. *Minerva Pediatr.* 2009;61(6):729-33.
25. Yin XL, Zou MS, Zhang Y, Wang J, Liu TL, Tang JH, et al. Twenty-three-year review of disease patterns from renal biopsies: an experience from a pediatric renal center. *J Nephrol.* 2013;26(4):699-707.

Evaluation of Biochemistry Tests with Six Sigma

Altı Sigma ile Biyokimya Testlerinin Değerlendirilmesi

Arzu KÖSEM¹, Sevilay SEZER¹, Canan TOPCUOĞLU¹, Turan TURHAN¹

¹ Ministry of Health Ankara City Hospital, Clinical Biochemistry Laboratory, Ankara, Turkey

Abstract

Background: Six sigma is a quality indicator used in biochemistry laboratories to evaluate analytical performance. We aimed to evaluate our analytical performance by calculating the six sigma values of some tests in our own laboratory.

Materials and Methods: In this study, we used the five-month internal quality control values of 49 biochemistry and immunoassay tests analyzed on Beckman Coulter AU 5800 and DXI 800 analyzers. We calculated six sigma data using 2 different allowed total error values (% TEa)[(Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) and Ricos biological variation]. We accepted three and above six sigma values as an indicator of good performance.

Results: When we evaluated according to CLIA criteria, the analytical performance of ALP, CK and amylase was 6 and above, while according to Ricos, only the analytical performance of the prolactin test was 6 and above at both control levels.

Conclusions: Six sigma is important in quality control evaluation. When performing the sigma calculation, it should be kept in mind that the permissible total error values used may cause different performance data.

Key Words: Six sigma; Sigma metrics; Total quality management

Öz.

Amaç: Altı sigma, biyokimya laboratuvarlarında analitik performansın değerlendirilmesi için kullanılan bir kalite indikatörüdür. Biz de kendi laboratuvarımızda bazı testlerin altı sigma değerlerini hesaplayarak analitik performansımızı değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada, Beckman Coulter AU 5800 ve DXI 800 analizörlerinde çalıştığımız 49 biyokimya ve immunassay testinin beş aylık internal kalite kontrol değerlerini kullandık. 2 farklı izin verilen toplam hata değerleri (%TEa) [(Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), Ricos biyolojik varyasyon] ile altı sigma verilerini hesapladık. Üç ve üzeri altı sigma değerlerini iyi performans göstergesi olarak kabul ettik.

Bulgular: CLIA kriterlerine göre değerlendirme yaptığımız zaman ALP, CK ve amilazın analitik performansı 6 ve üzeri iken, Ricos'a göre sadece prolaktin testinin her iki kontrol düzeyinde analitik performansı 6 ve üzeri idi.

Sonuç: Altı sigma, kalite kontrol değerlendirmede önemlidir. Sigma hesabı yapılırken kullanılan izin verilen total hata değerlerinin farklı performans verilerine neden olabileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Altı Sigma, Sigma ölçümleri, Toplam kalite yönetimi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Arzu KÖSEM
Ministry of Health Ankara City
Hospital, Clinical Biochemistry
Laboratory, Ankara, Turkey

Fax: +90 312 552 9972
Tel: +90 312 552 60 00
+90 505 866 12 68

e-mail: arzukosem@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
18.12.2019

Kabul tarihi / Accepted:
20.05.2020

DOI: 10.35440/hutfd.661084

*This study was presented as poster
presentation at 27th National
Biochemistry Congress 3-6
November 2015, Antalya / TURKEY.*

Introduction

Six Sigma Methodology; is a quality management tool based on statistical calculations, focused on process variables and providing information about process performance (1). In our country, six sigma applications are very common in the industry, while applications in medical laboratories are not so much. In the study conducted by Aslan et al., process sigma levels in the analytical phase were determined and the patient was evaluated together with the test results; however, their relationship with preanalytic and postanalytic process variables could not be investigated (2).

In the six sigma methodology, variables are considered to be the main source of inaccuracies. In the six sigma methodology, process performance is evaluated according to the poor quality costs determined from the process sigma levels and the improvement is aimed at reducing the poor quality costs (1,2).

The degree of deviation from the targeted values in any process can be measured with the six sigma methodology. The sigma value indicates the frequency of occurrence of the error. While there are fewer errors in high sigma values, there are more errors in low sigma values.

The sigma value of a test is a well-defined and quantitative measurement of the quality of this test. Six sigma is a quality management procedure with the aim to improve assay quality. A sigma level <3 is an indicator of a poor performance procedure. A good performance is indicated by a sigma level >3. The above six sigma level is a world-class performance (3). Allowable total error (TEa) is the analytical quality specification that determines the acceptable limits for a single test result. In this study, we aimed to evaluate our laboratory analytical performance with Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) criteria and Ricos according to six sigma metrics.

Materials and Methods

Ethics approval was granted by the Ankara Numune Training and Research Hospital Ethics Committee with Protocol Number: E 17-1480. This study was carried out for six months in Ankara Numune Training and Research Hospital at Biochemistry Laboratory by using internal quality control (IQC) and external quality assessment (EQA) data applied as a requirement of routine laboratory procedures and health quality standards. The 49 clinical biochemistry parameters included in this study were: Albumin, Alanine Aminotransferase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP), Aspartate Aminotransferase (AST), Amylase, Iron, Direct Bilirubin, Phosphorus (P), Chloride (Cl), Cholesterol, Creatinine, Creatine Kinase (CK), Glucose, Gamma-Glutamyl Transferase (GGT), High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL), Lactate Dehydrogenase (LDH), Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL), Magnesium (Mg), Potassium

(K), Total protein, Total bilirubin, Sodium (Na), Triglycerides, Urea, Uric acid, C-Reactive Protein (CRP), Rheumatoid Factor (RF), Cortisol, Free Thyroxine (FT4), Free Triiodothyronine (FT3), Insulin, Vitamin B12, Free Prostate Specific Antigen (FPSA), Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), Estradiol (E2), Testosterone, Prolactin, Progesterone, Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), Cancer Antigen 125 (CA 125), Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3), Alpha Feto-Protein (AFP), Carcinoembryonic Antigen (CEA), Ferritin, Folate, Thyroid Stimulating Hormone (TSH), Total Prostate Specific Antigen (Total PSA), Parathyroid Hormone (PTH). Six Sigma Value was calculated as follows, using the Total Allowable Error (TEa) obtained from literature, Coefficient of Variation (CV) obtained from internal quality control and the bias obtained from the external quality control data; Sigma value = $(TEa\% - Bias\%) / CV\%$. The coefficient of variation is calculated as follows: $CV (\%) = (SD / \bar{x}) \times 100$. IQC data of 49 test parameters analyzed on Beckman Coulter AU 5800 and DXI 800 analyzer.

Bias is the difference between the value obtained from the analysis of a test and the reference value. In this study, the mean value calculated by EQA program for each test using the participant laboratory results was used as the reference value. Our laboratory was a member of the Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS) program at the time of this study. Between 01 May 2015 and 30 September 2015, bias % of each test was calculated separately for each month. The bias % as determined by the following formula: $\% Bias = [(Test\ Result - EQA\ Peer\ group\ Average\ value\ of\ the\ Test) \div Average\ EQA\ Average\ value\ peer\ group\ of\ the\ Test] \times 100$. The bias % values of each test were averaged for six months to be used in the formula. Total Allowable Error (TEa) is determined by the literature (4,5,6). Table 1 shows the TEa values of each reference.

Even tests performed on the same analyzer and the same control sample can perform differently according to the six sigma concept. It is thought that a separate internal quality control application can be defined for each test according to the Sigma value, on the one hand, performance improvement and on the other hand, false internal quality control rejection can be prevented.

Results

In our laboratory; ALP, total bilirubin, LDH, GGT, amylase, cholesterol, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, AFP, CEA, ferritin, folate, TSH, total PSA, LH, PTH tests show good performance at normal and abnormal levels. When sigma values were calculated with TEa ratios based on CLIA, sigma values of ALP, CK and amylase tests were found to be greater than 6 for both normal and pathological level control. In addition, cholesterol for pathological level control only and sigma value of total bilirubin test for normal control only

were calculated to be greater than 6 (Table 1, 2). When sigma values were calculated with TEa ratios based on the biological variation of Ricos, the sigma values of PRL tests for both normal and pathological level control were found to be greater than 6. Furthermore, for pathological level control only, the sigma value of the LH test was calculated greater than 6 (Table 3,4).

Table1. The TEa values of each reference.

	CLIA		TEa (%)	Ricos		TEa (%)
	Normal	Pathologic		Normal	Pathologic	
ALP (U/L)	6,075	6,01	30	2,335	1,55	12,04
AST (U/L)	3,52	2,29	20	2,932	1,68	16,69
TBIL (mg/dL)	9,386	2,39	20	12,636	3,23	26,94
CRE (mg/dL)	2,059	1,889	15	1,211	1,093	8,87
TRIG (g/dL)	2,754	2,603	25	2,987	2,817	25,99
K (mEq/L)	0,10	0,145	5	1,588	2,193	5,61
AMYLASE (U/L)	11,404	13,110	30	5,165	4,919	14,6
ALT (U/L)	2,789	2,237	20	3,869	3,464	24,48
DBIL (mg/dL)				19,804	27,265	44,5
GLU (mg/dL)	2,471	2,303	10	1,54	1,206	6,96
UREA (mg/dL)	1,500	2,672	9	2,764	4,306	15,55
Mg (mg/dL)	4,090	4,229	25	0,752	0,765	4,8
CL (mEq/L)	1,699	2,511	5	-0,203	0,418	1,5
CK (U/L)	11,825	16,749	30	11,943	16,887	30,3
LDH (U/L)	1,752	0,957	20	0,136	-1,699	11,4
Ca (mg/dL)	1,24	0,38	1	0,693	0,999	2,55
P (mg/dL)				1,828	2,207	10,11
U ACIDE (mg/dL)	3,452	3,710	17	2,478	2,600	11,97
GGT (mg/dL)				8,437	14,714	22,11
ALB (g/dL)	2,378	2,476	10	0,966	0,992	4,07
CHOL (mg/dL)	2,905	6,828	10	2,656	6,526	9,01
T.PROTEIN (g/dL)	2,053	2,147	10	0,743	0,775	3,63
Fe (ug/L)	5,647	2,281	20	9,036	3,721	30,7
Na (mEq/L)	0,73	0,51	4	-1,010	-1,416	0,73
HDL (mg/dL)	3,449	3,093	30	1,398	1,243	11,63
LDL (mg/dL)				1,752	-7,841	11,9
CRP (g/L)				10,953	17,111	56,6
RF (U/mL)				2,665	2,349	13,5

ALB: Albumin, ALT: Alanine Aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, AST: Aspartate Aminotransferase, Ca: Calcium, CL: Chloride, CHOL: Cholesterol, CRE: Creatinine, CK: Creatine kinase, CRP: C-Reactive Protein, DBIL: Direct bilirubin, GGT: Gamma Glutamyl Transferase, GLU: Glucose, HDL: HDL Cholesterol, Fe: Iron, LDH: Lactate Dehydrogenase, LDL: LDL Cholesterol, Mg: Magnesium, Na: Sodium, P: Phosphorus, K: Potassium, RF: Rheumatoid Factor, TBIL: Total bilirubin, T.PROTEIN: Total protein, TRIG: Triglyceride.

Table 2. Groups by CLIA and Ricos

Group	CLIA		Ricos		
	Normal	Pathologic	Normal	Pathologic	
0- 2.99	CRE	AST	ALP	ALP	
	TRIG	TBIL	AST	AST	
	ALT	CRE	CRE	CRE	
	GLU	TRIG	TRIG	TRIG	
	UREA	ALT	K	K	
	CL	GLU	GLU	GLU	
	LDH	UREA	UREA	Mg	
	ALB	CL	Mg	CL	
	CHOL	LDH	CL	LDH	
	T.PROTEIN	ALB	LDH	Ca	
	K	T.PROTEIN	Ca	P	
	Ca	K	P	URIC ACIDE	
	Na	Ca	URIC ACIDE	ALB	
		Na	ALB	T.PROTEIN	
3- 3.99		Fe	CHOL	Na	
			T.PROTEIN	HDL	
			Na	RF	
			HDL	LDL	
			LDL	Ca	
			RF		
	AST	URIC ACIDE	ALT	TBIL	
	URIC ACIDE	HDL		ALT	
	HDL			Fe	
	Mg				
	4- 5.99	Mg	Mg	AMYLASE	AMYLASE
		Fe		UREA	UREA
	≥ 6	ALP	ALP	TBIL	DBIL
		TBIL	CHOL	DBIL	CK
AMYLASE		AMYLASE	CK	GGT	
CK		CK	CRP	CRP	
			Fe	CHOL	
		GGT	LDL		

ALB: Albumin, ALT: Alanine Aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, AST: Aspartate Aminotransferase, Ca: Calcium, CL: Chloride, CHOL: Cholesterol, CRE: Creatinine, CK: Creatine kinase, CRP: C-Reactive Protein, DBIL: Direct bilirubin, GGT: Gamma Glutamyl Transferase, GLU: Glucose, HDL: HDL Cholesterol, Fe: Iron, LDH: Lactate Dehydrogenase, LDL: LDL Cholesterol, Mg: Magnesium, Na: Sodium, P: Phosphorus, K: Potassium, RF: Rheumatoid Factor, TBIL: Total bilirubin, T.PROTEIN: Total protein, TRIG: Triglyceride.

Discussion

The use of sigma values as a quality indicator provides two main benefits. First, thanks to the six sigma concept the opportunity to determine the probability of unsafe results can be found in a system considered to be under control.

Another benefit of using sigma values is that it allows making adjustments in control applications.

Table 3. Hormone test results (normal/pathologic) according to Ricos

	Ricos		TEa(%)
	Normal	Pathologic	
CA 15-3	3,388	3,370	20,8
CA 19-9	8,211	5,356	46,03
CA 125	8,350	6,724	35,4
AFP	4,409	2,822	21,9
CEA	3,897	3,756	24,7
E2	3,256	5,218	26,86
FSH	3,549	3,971	21,19
LH	6,553	5,248	27,92
PROLACTIN	8,684	8,604	29,4
TESTOSTERONE	2,955	2,836	13,61

AFP: Alpha Feto Protein, Ca 19-9: Carbohydrate antigen 19-9, Ca 125: Cancer Antigen 125, Ca 15-3: Cancer Antigen 15-3, CEA: Carcinoembryonic Antigen, E2: Estradiol, FSH: Follicle Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone.

Table 4. Hormone test results (normal/pathologic) according to Ricos

Grup	Ricos	
	Normal	Pathologic
0- 2.99	TESTOSTERONE	TESTOSTERONE
		AFP
3- 3.99	CA 15-3	CA 15-3
	FSH	FSH
	E2	
	CEA	CEA
4- 5.99	AFP	E2
		LH
≥ 6	PROLACTIN	PROLACTIN
	LH	

AFP: Alpha Feto Protein, Ca 19-9: Carbohydrate antigen 19-9, Ca 125: Cancer Antigen 125, Ca 15-3: Cancer Antigen 15-3, CEA: Carcinoembryonic Antigen, E2: Estradiol, FSH: Follicle Stimulating Hormone, LH: Luteinizing Hormone.

Nanda et al. (8) determined six sigma values were greater than 6 for some routine biochemistry tests (AST, ALT, ALP, total bilirubin and uric acide) on Cobas Integra analyzer. Sigma values less than 3 were calculated for total protein, albumin, total cholesterol and chloride tests in their study. When these data are compared with our study, it is seen that sigma value less than 3 is calculated for total cholesterol and chloride but it is greater than 3 in our study. Sigma value was found to be less than 3 for albumin in both studies (8).

Singh et al. (3) reported that sigma values for AST, CK, amylase and triglyceride were greater than 6; sigma values

for urea, total cholesterol, HDL cholesterol, sodium and potassium less than 3 were obtained. When these data were compared with the data obtained in our study, the tests performing sigma values greater than 6 were consistent (9,10).

Chaudhary et al. (9) reported that sigma values for glucose, ALP, total protein, triglyceride, HDL-cholesterol, amylase and uric acid were determined for greater than 3 and sigma values for AST, ALT and total cholesterol were less than 3 (9).

In our study, the sigma values obtained for each test according to CLIA criteria were found different from other studies in the literature. Autoanalyzer, reagent, calibrator and control differences used are possible causes of this situation. In conclusion, it is seen that using sigma values as a quality indicator for the evaluation of the analytical phase is very useful in terms of integrating both IQC and EQA data.





Ethical Approval: Ethics approval was granted by the Ankara Numune Training and Research Hospital Ethics Committee with Protocol Number and date: E 17-1480 / 03.01.2018.

References

- Aslan D, Demir S. Six-sigma quality management in laboratory medicine. Turk J Biochem 2005; 30 (4): 272-78.
- Aslan D, Sert S, Aybek H, Yılmaztürk G. Assessment of Total Clinical Laboratory Process Performance: Normalized OPSpecs Charts, Six Sigma and Patient Test Results]. Turk J Biochem. 2005; 30(4): 296-305.
- Singh B, Goswami B, Gupta VK, Chawla R, Mallik V. Application of Sigma Metrics for the Assessment of Quality Assurance in Clinical Biochemistry Laboratory in India: A Pilot Study. Ind J Clin Biochem (Apr-June 2011) 26(2):131-35.
- Clinical Laboratory Improvement Amendments 1988 (CLIA)
- Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV et al. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress." Scand J Clin Lab Invest 1999; 59:491-500.
- Wood WG. Some practical thoughts on restructuring the current guideline of the Federal Medical Council (Richtlinie der Bundesärztekammer [Rilibak]) in Germany for quality control of clinical laboratory analyses based on results from external quality assessment surveys. Clin Lab. 2005;51(9-10):547-73.
- Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Chiozza ML. Harmonization of pre-analytical quality indicators. Biochem Med 2014;24(1):105-13.
- Nanda SK, Ray L. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. J Clin Diagn Res. 2013;7:2689-91.
- Ercan Ş. The Evaluation of analytical phase according to six sigma. Turkish Journal of Clinical Biochemistry. 2015; 13(2): 59-68.
- Chaudhary NG, Patani SS, Sharma H, Maheshwari A, Jadhav PM, Maniar MA. Application of six sigma for the quality assurance in clinical biochemistry laboratory-a retrospective study. Int J Res Med. 2013; 2(3):17-20.

Behçet Hastalarında Metilglioksal, İskemi Modifiye Albumin Düzeyleri ve Prolidaz Aktivitesinin Araştırılması

Investigation of Methylglyoxal, Ischemia-Modified Albumin Levels and Prolidase Activity in Behçet's Patients

Duygu ERYAVUZ ONMAZ¹ , Abdullah SİVRİKAYA¹ , Sedat ABUŞOĞLU¹ , Sema YILMAZ² ,
Gülsüm ABUŞOĞLU³ , Lutfiye TUTKUN⁴ , Ali ÜNLÜ¹ 

1 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, KONYA

2 Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, KONYA

3 Selçuk Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Anabilim Dalı, KONYA

4 Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, YOZGAT

Öz.

Amaç: Behçet hastalığı otoimmün, kronik, enflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Hastalıkta yaygın olarak oral aft, genital ülserler, cilt lezyonları, üveit görülmekle birlikte temel patolojik bulgu vaskülitir. Behçet hastalığının spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Behçet hastalığında eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein gibi çeşitli rutin parametrelerin düzeylerinde yükseklikler belirtilmekle birlikte bu parametrelerin düzeylerindeki değişiklikler klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermemektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız Behçet hastalığı ile iskemi modifiye albumin, metilglioksal ve serum prolidaz aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 35 Behçet hastası, 35 kontrol dahil edilmiştir. Tüm bireylerin metilglioksal düzeyleri kromatografik yöntemle Thermo Ultimate 3000 Ultra-Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi cihazında, serum iskemi modifiye albumin düzeyleri ve prolidaz aktivitesi spektrofotometrik (Perkin Elmer Lambda 25 UV/Vis, US) yöntemle ölçülmüştür.

Bulgular: Behçet grubunda serum iskemi modifiye albumin ($p<0.001$), prolidaz, metilglioksal ($p<0.001$), nötrofil lenfosit oranı ($p=0.011$), platelet lenfosit oranı (0.015), eritrosit sedimentasyon hızı ($p=0.047$), eritrosit dağılım genişliği ($p=0.021$), nötrofil ($p=0.007$) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde yüksek bulunurken, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu değeri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde düşük bulunmuştur ($p=0.010$).

Sonuç: Serum iskemi modifiye albumin, metilglioksal düzeyleri ve prolidaz aktivitesi Behçet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde farklı bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, Metilglioksal, Prolidaz, Vaskülit

Abstract

Background: Behçet's disease is an autoimmune, chronic, inflammatory, multisystemic disease. Although oral aphthae, genital ulcers, skin lesions and uveitis are commonly seen in the disease, vasculitis is the main pathological finding. There is no laboratory finding specific to Behçet's disease. The levels of various routine parameters such as erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein have been shown to be high in Behçet's disease, however, the change in these parameters is not always consistent with clinical activity. The aim of this study was to investigate the relationship between Behçet's disease and ischemia-modified albumin, methylglyoxal and serum prolidase activity.

Materials and Methods: 35 Behçet patients and 35 controls were included in to the study. Serum ischemia-modified albumin levels and prolidase activity were measured spectrophotometrically (Perkin Elmer Lambda 25 UV/Vis, US) and serum methylglyoxal levels were measured by Thermo Ultimate 3000 Ultra-High Performance Liquid Chromatography.

Results: In the Behçet group, serum ischemia-modified albumin ($p<0.001$), prolidase, methylglyoxal ($p<0.001$), neutrophil lymphocyte ratio ($p=0.011$), platelet lymphocyte ratio (0.015), erythrocyte sedimentation rate ($p=0.047$), erythrocyte distribution width ($p=0.021$), neutrophil ($p=0.007$) levels were found to be significantly higher than the control group, whereas mean corpuscular hemoglobin concentration value was found to be significantly lower than the control group ($p=0.010$).

Conclusions: Serum ischemia modified albumin, methylglyoxal levels and prolidase activity were statistically significantly different in the Behçet group compared to the control group.

Keywords: Behçet's disease, Methylglyoxal, Prolidase, Vasculitis

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Duygu ERYAVUZ ONMAZ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya ABD
Alaaddin Keykubat Kampüsü,
42075 Selçuklu, Konya

Tlf: 0332 44 781

e-mail: duygu_eryavuz@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
09.01.2020

Kabul tarihi / Accepted:
04.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.672393

Giriş

1937 yılında Türk dermatolojist Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet hastalığı; nadir görülen, kronik, rekürren, enflamatuvar bir hastalık olup birçok organda tutulum göstermektedir (1). Behçet hastalığı, tarihi İpek Yolu üzerinde yer alan Çin, Türkiye, İran gibi ülkelerde (14-20/100.000 nüfus) oldukça yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Hastalık en yaygın olarak Türkiye'de görülmekte olup (80-370/100.000 nüfus), batıda insidansı daha düşüktür (Birleşik Krallık'ta 0.64/100.000 nüfus ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 0.12-0.33/100.000 nüfus) (2). Behçet hastalığı özellikle 20-40 yaş arası bireylerde yaygın olarak görülmekte olup kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir. Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemli rol oynadığını gösteren çok sayıda kanıt bulunmakta olup, en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 genidir. HLA-B51 geni behçet hastalarının yaklaşık olarak %60'ında pozitifdir (3). Behçet hastalığının etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak hastalığın patogenezinde genetik etmenlerin yanı sıra, viral ve bakteriyel enfeksiyonların, humoral ve/veya hücrel bağışıklıktaki kusurları içeren bir dizi faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (4). Hastalığa spesifik tanısal laboratuvar testleri veya histopatolojik bulgular olmadığından hastalığın tanısı klinik kriterlere dayalı olup, kesin tanının konması genellikle ilk belirtilerin ortaya çıkmasından sonra birkaç yılı bulmaktadır. Bununla birlikte Behçet hastalığının bulguları tutarlı değildir, klinik fenotipler oldukça heterojendir ve hastalığın prognozu etnik, coğrafi ve bireysel farklılıklara bağlı olarak değişmektedir (5). Bu durumda, Behçet hastalığının tanısında yeni, spesifik biyobelirteçlere olan gereksinimi artırmaktadır. Behçet hastalığı, oküler, kardiyovasküler, gastrointestinal, renal, pulmoner, ürolojik, nörolojik sistem ve eklemler dahil olmak üzere hemen her sistemi ve organı etkileyebilmektedir (6). Bununla birlikte Behçet hastalığında ana patolojik proses çeşitli büyüklükteki damarları etkileyen vaskülit ve perivasküler infiltrasyondur. Behçet hastalığında vasküler sistem tutulumu %25-30 oranında görülmekte olup en önemli mortalite nedenidir (7). Hastalıkta meydana gelen vasküler tutulumun altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, vasküler tutulum primer olarak damar duvarındaki oto-enflamasyonla karakterize olup, immunoregülatör sistemdeki değişikliklerin ve oksidatif stresin vasküler hasar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (8, 9).

Metilgliksal (MG) oldukça reaktif, sitotoksik bir alfa-oksoaldehit bileşiği olup endojen olarak çeşitli enzimatik yada non-enzimatik reaksiyonlarla üretilmektedir (10). MG, protein ve yağ asidi metabolizmasının bir yan ürünü olarak üretilebilse de glikolitik yol ile triozfosfatların degradasyonu, MG üretiminin en önemli endojen kaynağıdır (11). MG güçlü bir protein-glikasyon ajanı olup ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) için önemli bir prekürsördür (12). Ya-

pılan çalışmalarda AGEs ve MG düzeylerinin diyabet, ateroskleroz, obezite, multiple skleroz, romatoid artrit gibi birçok enflamatuvar hastalıkta yükseldiği gösterilmiştir (13). Ayrıca MG'nin vasküler hasarla ilişkili olduğuna dair önemli bilimsel kanıtlar olmasına rağmen, henüz aralarındaki ilişkiyi açıklayan patolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (14).

Prolidaz hayvan ve insan dokularında bulunan bir enzim olup kollajen sentezi ve yıkımında önemli rol oynamaktadır. Serum prolidaz aktivitesi (SPA) fibrotik hastalıklar, kronik yaralanmalarda değişmekte olup oksidatif stresten etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda prolidazın büyüme ve transkripsiyon faktörlerinin (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) ve Hypoxia-Inducible Factor-1 α (HIF-1 α)) ekspresyonu vasıtasıyla yara iyileşmesi, enflamasyon, anjiogenez gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik proseslerde önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir. VEGF, Behçet patolojisinde de rol oynayan mekanizmalar olan anjiogenez ve enflamatuvar süreçte önemli bir faktördür. Dolayısıyla prolidaz aktivitesinin, VEGF aracılı etkileri nedeniyle behçet patogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (15). Serum albumininin N-terminal ucunda kobalt, bakır, nikel gibi geçiş metalleri için bağlanma bölgesi bulunmaktadır. İskemi modifiye albumin (İMA), oksidatif stres, iskemi gibi durumlarda albuminin N-terminal ucunun geçiş metallerini bağlama kapasitesinin azalmasıyla oluşmaktadır (16). İMA, FDA tarafından şüpheli miyokard iskemisinin tanısı için onaylanmış oldukça sensitif bir biyobelirteçtir. Bununla birlikte romatoid artrit, psöriyazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı gibi çeşitli enflamatuvar hastalıklarda, oksidatif stresle ilişkili bozukluklarda da İMA düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (17-20).

Bizde çalışmamızda, Behçet hastaları ile sağlıklı bireylerde MG, İMA ve prolidaz düzeylerini ölçerek bu markırların hastalık tanısındaki potansiyel rolünü aydınlatmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Hastalar

Bu çalışma Eylül 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde yapılmıştır. Çalışmaya hastanemiz Romatoloji polikliniğine başvuran 35 Behçet hastası ile herhangi bir kronik rahatsızlığı bulunmayıp, rutin kontrol amaçlı hastanemiz Aile hekimliği polikliniğine başvuran 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığının 18/09/2019 tarih ve 2019/217 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır. Etik kurul onayını takiben çalışmaya dahil edilen bireylerden jelli ve EDTA'lı tüplere kan örnekleri alınmıştır. Hastalardan alınan jelli tüpten elde edilen serum örneklerinde üre, kreatinin ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri Beckman-Coulter AU 5800 (Beckman Coulter, Brea, USA) cihazında ölçülmüştür. Kalan se-

rum örneklerinde ise İMA ve SPA spektrofotometrik yöntemle, MG düzeyleri ise kromatografik yöntemle ölçülmüştür. Hastalara ait beyaz küre sayısı (WBC), hemoglobin (HGB), hematokrit (HCT), platelet (PLT), kırmızı kan hücre sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama korpusküler hemoglobin (MCH), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW), ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil (NEU), lenfosit sayısı (LYM), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) değerleri, EDTA'lı tüpten elde edilen tam kan örneklerinde Beckman Coulter LH 780 analizler (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) cihazında ölçülmüştür. Nötrofil lenfosit (NLO) ve platelet lenfosit oranları (PLO) ise ölçüm sonuçlarından hareketle hesaplanmıştır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), Alifax (Padova, Italy) cihazında ölçülmüştür.

Kimyasallar

2-metilkinoksalin (2-MQ) (CAS Numarası 7251-61-8), 5-metilkinoksalin (5-MQ) (CAS Numarası: 13708-12-8), ortofenilendiamin (o-PD) (CAS Numarası: 95-54-5), perklorik asit (PCA) (ACS reaktif derecesi) (CAS Numarası:7601-90-3), Tris HCl (CAS Numarası: 1185-53-1), L-Glutatyon (CAS Numarası 70-18-8), MnCl₂ (CAS Numarası: 7773-01-5), L- Prolin-Glisin (CAS Numarası 2578-57-6), asetik asit (CAS Numarası: 64-19-7), sodyum hidroksit (CAS Numarası:1310-73-2), hidroklorik asit (CAS Numarası 7647-01-0), ninhidrin (CAS Numarası:485-47-2), o- fosforik asit (CAS Numarası: 7664-38-2), prolin (CAS Numarası: 147-85-3), kobalt klorid (CAS Numarası: 7646-79-9), dithiothreitol (DTT) (CAS Numarası: 3483-12-3) , HPLC analizlerine uygun saflikta asetonitril (CAS Numarası: 75-05-8), metanol (CAS Numarası: 67-56-1), su (CAS Numarası: 7732-18-5) Sigma-Aldrich'ten (St. Louis, MO, ABD) temin edilmiştir.

Serum Metilgliksal Analizi

MG düzeyleri Wang ve ark. tarafından geliştirilen yöntem modifiye edilerek Thermo Ultimate 3000 Ultra-Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (UHPLC) cihazında ölçülmüştür (21). Kısaca; koyu renkli ependorflara 200 µL numune, 200 mikrolitre internal standart olarak 5-metilkinoksalin (69 milimolar), çöktürücü olarak 100 µL perklorik asit ve türevlendirici olarak da 250 µL orto-fenilen diamin (100 milimolar) eklenerek 30 saniye vortekslenmiştir. Daha sonra numuneler karanlık ortamda, oda sıcaklığında 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda 15.000 rpm'de (4 °C'de ve 10 dakika) santrifüj edilerek süpernatant kısmından 200 µL insert viallere alınmış ve UHPLC sistemine 20 µL enjeksiyon yapılmıştır. MG düzeylerinin ölçümü ise MG türevi olan 2-metilkinoksalinin 315 nm dalga boyunda verdiği absorbanstan yararlanılarak gerçekleştirilmiştir. MG düzeyleri iç standart olarak kullanılan 5-metilkinoksaline karşı 2-metilkinoksalin pik alanı kullanılarak hesaplanmıştır. Kromatografik ayırım Phenomenex Luna C18 (3µm, 4.6x50 mm) kolonu ve mobil faz olarak ise izokratik elüsyonla 1.2 mL/dak. akış hızında su:asetonitril çözeltisi

(4:1, %v:v) kullanılarak sağlanmıştır. Total analiz süresi 10 dakika olup, kolon fırını sıcaklığı 35 °C olarak ayarlanmıştır.

Serum Prolidaz Aktivitesinin Ölçümü

SPA, Myara ve ark. tarafından belirtilen yöntem modifiye edilerek ölçülmüştür (22). Kısaca, 100 µL serum numunesine 100 µL serum fizyolojik çözeltisi ilave edilerek vortekslenildi. Bu karışımdan ayrı ependorflara 25 µL alınarak üzerine 75 µL ön inkübasyon karışımı (1 mmol/L glutatyon, 50 mmol/L MnCl₂ içeren 50 mmol/L Tris HCl pH 7.0 tamponu) ilave edildi ve 30 dakika boyunca 37 °C sıcaklıkta inkübe edildi. İnkübasyondan sonra, reaksiyon karışımına 100 µL 144 mmol/L glisin-prolin (pH 7.8) çözeltisi ilave edildi, daha sonra 37 °C'de 5 dakika inkübe edildi. Süre sonunda inkübasyon reaksiyonunu sonlandırmak için 1 mL glasiyel asetik asit ilave edildi. Daha sonra 300 µL Tris HCl tampon çözeltisi (pH 7.8) ve 1 mL ninhidrin reaktifi (3 g/dL ninhidrin, 0.5 mol/L ortofosforik asit içerisinde çözüldü) ilave edilerek reaksiyon karışımı, 90 °C'de 25 dakika süreyle inkübe edildi ve süre sonunda hızla soğutuldu. Prolin seviyeleri numunelerin ve hazırlanan standartların 515 nm dalga boyundaki absorban değerlerinden faydalanarak kalibrasyon grafiği yardımıyla spektrofotometre cihazında (Perkin Elmer Lambda 25 UV/Vis, US) ölçüldü.

İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Ölçümü

İMA seviyeleri, Bar O ve ark. tarafından belirtilen yöntemle göre ölçülmüştür (23). Kısaca; 200 µL serum örneğine 50 µL % 0.1 kobalt klorür ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı, 10 saniye boyunca vortekslenildi ve albumin-kobalt bağlanmasını sağlamak için 10 dakika süreyle oda sıcaklığında inkübe edildi. Daha sonra, 50 µL Ditiyotreitil (DTT) (1.5 mg/mL) albumine bağlı olmayan kobalt ile kolorimetrik reaksiyonu sağlamak için reaksiyon karışımına ilave edildi ve 2 dakika boyunca oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyondan sonra reaksiyon karışımına, reaksiyonu durdurmak için 1 mL izotonik salin çözeltisi ilave edildi. Kör tüpü ise her bir serum örneği için aynı prosedürle DTT ileve edilmeden hazırlandı. Numuneler ve körlerin absorban değerleri dalga boyu 470 nm'ye ayarlanmış spektrofotometre cihazında (Perkin Elmer Lambda 25 UV/Vis, US) ölçülerek aralarındaki spektrofotometrik ölçüm farkı serum İMA seviyeleri olarak ifade edildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık olup olmadığını değerlendirmek içinse Independent Samples t Testi ve Mann Whitney U-testi yapılmıştır. Gruplar arasındaki korelasyonlar spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Parametrik ve non-parametrik değişkenlerin istatistiksel sonuçları sırasıyla ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir. Çalışılan parametrelerin hastalığı ön görme gücü, Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanılarak

eğri altında kalan alandan (AUC) hareketle tespit edilmiştir. İstatistiksel analizler 'Statistical Packages for the Social Sciences' (SPSS) versiyon 21.0 paket programı kullanılarak yapılmış ve $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak belirgin farklılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 35 Behçet hastası, 35 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Grupların yaş ortalaması sırasıyla 44.68 ± 3.19 ve 44.51 ± 2.24 olup, yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak belirgin bir farklılık yoktur ($p = 0.940$). Hastalara ait demografik veriler ve laboratuvar dataları Tablo 1'de özetlenmiştir.

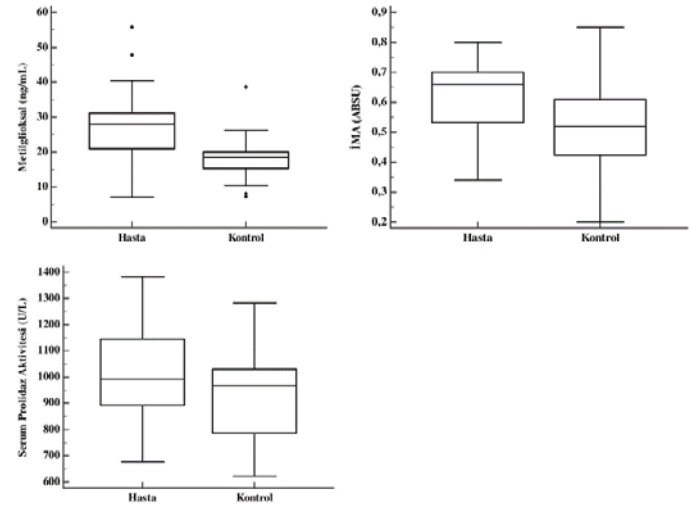
Tablo 1. Hastalara ait demografik veriler ve laboratuvar bulguları.

	Behçet grubu(n=35)	Kontrol grubu(n=35)	p değeri
Yaş	44.68 ± 3.19	44.51 ± 2.24	0.940
Cinsiyet(E/K)	18/17	17/18	0.685
WBC (10 ⁹ /L)	7.67 ± 2.12	7.52 ± 1.96	0.770
HGB (g/L)	14.0(1.2-17.0)	14.1(9-16.9)	0.837
HCT(L/L)	0.424(0.0403-0.532)	0.420(0.290-0.490)	0.378
PLT (10 ⁹ /L)	291.26 ± 48.71	260.14 ± 59.00	0.019
RBC (10 ¹² /L)	4.92 ± 0.56	4.79 ± 0.48	0.313
MCV (fL)	86.99 ± 6.96	86.62 ± 4.17	0.787
MCH (fmol)	1.79(1.36-2.13)	1.80(1.50-2.48)	0.400
RDW (%)	15.0(11.4-19.5)	14.0(12.0-18.0)	0.021
PDW (%)	16.6(9.5-18.9)	16.5(13.5-18.0)	0.536
MPV (fL)	8.1(6.9-11.0)	8.3(6.7-15.0)	0.254
NEU (10 ⁹ /L)	4.9(3.2-9.5)	4.0(1.3-8.0)	0.007
LYM (10 ⁹ /L)	2.30 ± 0.85	2.23 ± 0.80	0.707
MCHC(mmol/L)	20.48(19.11-21.72)	20.79(19.42-21.78)	0.010
ESR (mm/hr)	14.0(2.0-47.0)	10.0(2.0-29.0)	0.047
ALT (U/L)	19.0(7.0-81.0)	17.0(8.0-48.0)	0.597
CREA (mmol/L)	0.074 ± 0.013	0.075 ± 0.014	0.847
MG (ng/mL)	28.01(7.17-55.65)	18.40(7.24-38.58)	<0.001
SPA (U/L)	1015.07 \pm 165.5	926.93 \pm 152.3	0.024
İMA (ABSU)	0.63 ± 0.11	0.51 ± 0.15	<0.001
NLO	2.43(1.33-5.94)	2.0(0.54-5.17)	0.011
PLO	157.19 \pm 57.58	125.30 \pm 48.43	0.015

ALT: alanin aminotransferaz, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CREA: kreatinin, HGB: hemoglobin, HCT: hematokrit, İMA: iskemi modifiye albumin, LYM: lenfosit, MG: metilgliksal, MCH: ortalama korpusküler hemoglobin, MCHC: ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MPV: ortalama platelet hacmi, NEU: nötrofil, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PDW: trombosit dağılım genişliği, PLT: platelet, PLO: platelet lenfosit oranı, RBC: kırmızı kan hücre sayısı, RDW: eritrosit dağılım genişliği, WBC: beyaz küre sayısı, SPA: serum prolidaz aktivitesi.

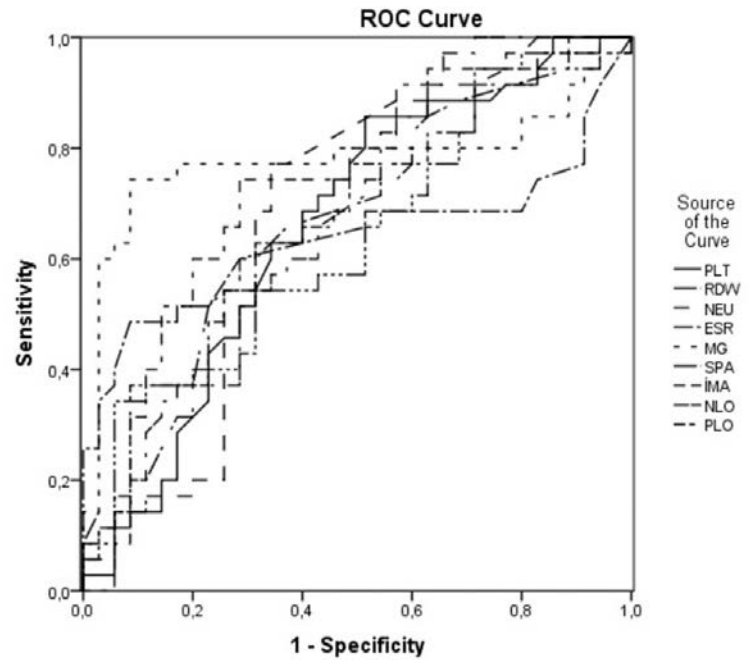
Behçet grubunda İMA ($p < 0.001$), prolidaz, MG ($p < 0.001$), NLO ($p = 0.011$), PLO (0.015), ESR ($p = 0.047$), RDW ($p = 0.021$), NEU ($p = 0.007$) düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde yüksek bulunurken MCHC değeri ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

belirgin düzeyde düşük bulunmuştur ($p = 0.010$). Özellikle temel araştırma konumuz olan İMA, MG ve SPA'nın hasta ve kontrol grubu arasındaki kıyaslaması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Behçet ve kontrol grubunda serum MG, İMA düzeyleri ve SPA'nın karşılaştırılması

ABSU: absorbans ünitesi, MG: metilgliksal, SPA: serum prolidaz aktivitesi.



Şekil 2. ESR, PLT, RDW, NEU, MG, SPA, İMA, NLO ve PLO düzeylerine ait ROC eğrisi.

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albumin, MG: metilgliksal, NEU: nötrofil, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, PLT: platelet, RDW: eritrosit dağılım genişliği, SPA: serum prolidaz aktivitesi.

Spearman korelasyon analizine göre ise tüm gruplar (hasta ve kontrol) için değerlendirme yapıldığında, SPA ile ESR ($r = 0.261$, $p = 0.029$), kreatinin ($r = 0.261$, $p = 0.029$) ve İMA ($r = 0.350$, $p = 0.003$) düzeyleri arasında, İMA ile SPA'ya

ek olarak NLO ($r=0.241$, $p=0.045$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Lineer regresyon analizi ile tüm gruplar için (hasta ve kontrol) değerlendirme yapıldığında ise İMA ile NLO ($p=0.018$, $\beta=0.282$) ve prolidaz ($p=0.004$, $\beta=0.337$) arasında, prolidaz ile İMA'ya ek olarak kreatinin düzeyleri arasında ($p=0.018$, $\beta=0.283$) doğrusal bir ilişki bulunmuştur.

Behçet hastalığını öngörme gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, MG, SPA, İMA, PLT, RDW, NEU, MCHC, ESR, NLO'ya ait veriler Tablo 2'de özetlenmiştir. ROC analiz eğrisi ise Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. ESR, PLT, RDW, NEU, MG, SPA, İMA, NLO ve PLO'nun Behçet hastalığını öngörme gücüne ait Cut-Off, Sensitivite, Spesifisite, AUC, %95 güven aralığı ve p değerleri.

	Cut-off	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	AUC	%95 CI	P
ESR (mm/h)	15.3	49	91	0.638	0.499-0.777	0.04
PLT (103/ μ L)	245.5	86	49	0.660	0.531-0.790	0.02
RDW (%)	14.85	51	77	0.660	0.532-0.789	0.02
NEU (10 ⁹ /L)	4.22	77	66	0.686	0.557-0.816	0.00
MG (ng/mL)	22.03	74	91	0.780	0.657-0.902	0
SPA (U/L)	1071.02	37	89	0.637	0.507-0.767	0.04
İMA (ABSU)	0.565	74	71	0.732	0.612-0.853	0.00
NLO	1.72	83	46	0.676	0.551-0.802	0.01
PLO	146.31	60	71	0.673	0.546-0.799	0.01

AUC: eğri altında kalan alan, CI: güven aralığı, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, İMA: iskemi modifiye albumin, MG: metilgliksal, NEU: nötrofil, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı, PLT: platelet, RDW: eritrosit dağılım genişliği, SPA: serum prolidaz aktivitesi.

Tartışma

Behçet hastalığı tekrarlayan oral aft, genital ülser, cilt lezyonları, üveit ile karakterize olan, kronik, otoimmün, enflamatuvar, multisistemik tutulum gösteren bir hastalıktır. Behçet hastalığının klinik bulgularının çoğunun vaskülden kaynaklandığı belirtilmiş olup, Behçet hastalığında vasküler tutulum en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir (24). Behçet hastalığında görülen vasküler patolojinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son çalışmalardan elde edilen kanıtlar, aktive olmuş lökositlerin hastalıktaki vasküler hasara katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Behçet hastalarında işlevi bozulan nötrofiller, aşırı miktarda reaktif oksijen türevlerinin üretimine yol açarak in-vitro endotel hücre lizisine neden olmaktadır. Hastalıkta dolaşımdaki pro-oksidanların ve lipid peroksidasyon ürün konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiş olmakla birlikte oksidatif stres ile vasküler komplikasyon arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (9).

Behçet hastalığında spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. İnanır ve ark. tarafından 66 Behçet hastası, 22 kontrol

üzerinde yapılan çalışmada ESR (27.9 ± 7.1 ve 9.4 ± 5.6 mm/h, sırasıyla) ve CRP (8.4 ± 2.8 ve 3.6 ± 1.8 mg/L, sırasıyla) düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p < 0.05$) yüksek olduğu saptanmıştır (25). Aksoy ve ark. tarafından yapılan çalışmaya 236 Behçet hastası, 72 kontrol dahil edilmiş ve tüm bireylerde hsCRP, ESR, RDW düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucunda her 3 parametrede hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (26). Behçet hastalığında ESR, CRP gibi çeşitli rutin parametrelerin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte bu parametrelerin düzeylerindeki değişim klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermemektedir. Dolayısıyla Behçet hastalığının tanısında klinik aktiviteyle uyumlu laboratuvar belirteçlerine gereksinim duyulmaktadır.

İMA iskemi ve oksidatif stres için oldukça spesifik ve sensitif bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Pek çok iskemi hastalığında geniş ölçüde çalışılmıştır. Ek olarak, vasküler endotel hücre fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği hastalıklarda İMA düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur. Capkin ve ark. tarafından 35 Behçet hastası, 31 kontrol üzerinde yapılan çalışmalarda İMA düzeylerinin Behçet grubunda (0.63 ± 0.25 ABSU) kontrol grubuna (0.42 ± 0.12 ABSU) göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p=0.0001$) yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Kılıç ve ark. tarafından 26 Behçet hastası, 28 kontrol üzerinde yapılan çalışmada ise aktif Behçet hastalarında (0.93 ± 0.13 ABSU) İMA düzeyleri inaktif dönemdeki hastalara (0.82 ± 0.14 ABSU) ve kontrol grubuna (0.83 ± 0.07 ABSU) göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p=0.041$) yüksek bulunmuştur (28). Keskin ve ark. tarafından 57 Behçet hastası, 45 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan çalışmada ise her iki grupta İMA, total antioksidan seviyeleri (TAS), total oksidan seviyeleri (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), C-reaktif protein, ESR düzeyleri ölçülmüş olup tüm parametrelerin düzeyi Behçet grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, yalnızca İMA'nın hastalığın aktif ve inaktif dönemi için ayırt edici bir markır olduğu ve ROC analizinde AUC değerinin diğer markırlara göre yüksek olduğu ($p=0.004$) saptanmıştır (29). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde İMA düzeyleri hasta grubunda (0.63 ± 0.11 ABSU) kontrol grubuna (0.51 ± 0.15 ABSU) göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p < 0.001$) yüksek bulunmuştur. Prolidaz hem insan hem de hayvan dokularında ekspresye edilen ve kollajen metabolizmasında rol oynayan bir enzim olup SPA'daki değişiklikler oksidatif stres ve fibrozis ile karakterize olan hastalıklarla ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, büyüme faktörlerinin ve transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesi yoluyla prolidazın, yara iyileşmesi, iltihaplanma ve anjiyogenez dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynayabileceğini vurgulamaktadır. Bozkurt ve ark. tarafından 42 Behçet hastası (18 aktif, 24 inaktif), 29 kontrol üzerinde yapılan çalışmada SPA aktif hasta

grubunda inaktif gruba ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (15). Ayrıca serum prolidaz aktivitesi hasta grubunda (4.68 ± 0.59 U/L) kontrol grubuna (3.96 ± 1.19 U/L) göre de istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p=0.013$) yüksek bulunmuştur. Bizde çalışmamızda benzer şekilde hasta grubunda (1015.07 ± 165.5 U/L) kontrol grubuna (926.93 ± 152.3 U/L) göre serum prolidaz aktivitesini istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p=0.024$) yüksek bulduk.

Glikolitik yolağın yan ürünü olarak üretilen MG, reaktif karbonil türevlerinden birisidir ve AGEs üretimi için güçlü bir prekürsördür. MG özellikle proteinler üzerindeki arjinin kalıntıları ile reaksiyona girmekte, proteinlerde glikasyona, çapraz bağlanmalara, yapısal değişikliklere, hücresel hasara yol açarak birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalarla, sadece hiperglisemide değil, aynı zamanda enflamatuvar hastalıklarda, hipoksi, yaşlanma, aterosklerozda da artmış MG düzeyleri bildirilmiştir (14). Behçet hastalarında MG düzeylerine ilişkin bir çalışma mevcut değildir. Ancak çeşitli enflamatuvar hastalıklarda MG düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Knani ve ark. tarafından 80 romatoid artrit hastası, 30 kontrol üzerinde yapılan çalışmada serum MG düzeyleri hasta grubunda (137.6 ± 76.6 ng/mL) kontrol grubuna (80.4 ± 25.2 ng/mL) göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (30). Ayrıca son zamanlarda, MG'nin vasküler patolojilerde de rol oynayabileceği gösterilmiştir. İlerleyen yıllarda MG, MG türevi AGE'ler ve gliksalaz sisteminin, diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerde vasküler komplikasyonlara ilişkin risk tahmini ve erken tanıda kullanılabileceği düşünülmektedir. Behçet hastalığında da yaygın görülen endotel disfonksiyon göz önüne alınırsa MG'in Behçet hastalığındaki vasküler tutulumlar için bir gösterge olabileceği de düşünülebilir. Behçet hastalarında MG düzeylerinin ölçümüne yönelik ilk çalışma olan çalışmamızda, MG düzeylerini Behçet grubunda ($28.01(7.17-55.65)$ ng/mL) kontrol grubuna ($18.40(7.24-38.58)$ ng/mL) göre istatistiksel olarak belirgin düzeyde ($p<0.001$) yüksek bulduk.

Behçet hastalığında spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması hastalığın tanısında tutarsızlıklara yol açmaktadır. Behçet hastalarında ESR, CRP, RDW gibi parametrelerin yükseldiği gösterilse de bu parametreler hastalığa spesifik değildir. Dolayısıyla hastalığın tanısında daha özgül belirteçlere gereksinim vardır. Yaptığımız çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre İMA, SPA ve MG'in hastalık için potansiyel birer laboratuvar göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızın en önemli tarafı Behçet hastalarında MG düzeylerine yönelik ilk çalışma olmasıdır, en önemli dezavantajı çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır.

Açıklamalar

Etik onam: Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığının 18/09/2019 tarih ve

2019/217 sayılı etik kurul kararıyla onaylanmıştır.

Kaynaklar

1. Ferizi M, Gerqari A, Ferizi M. Behçet's disease - case presentation and review literature. Open Access Maced J Med Sci. 2018; 6(10):1871-4.
2. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. An Bras Dermatol. 2017; 92(4):452-64.
3. Nair JR, Moots RJ. Behçet's disease. Clin Med (Lond). 2017; 17(1):71-7.
4. Melikoğlu MA, Melikoğlu M. The influence of age on Behçet's disease activity. Eurasian J Med. 2008; 40(2):68-71.
5. Kokturk A. Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. Patholog Res Int. 2012; 2012:690390.
6. Moses PD, George R. Ocular manifestations of Behçet's disease. Indian Pediatr. 2005; 42(9):942-5.
7. Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H. Pulmonary and vascular manifestations of Behçet disease: imaging findings. AJR Am J Roentgenol. 2010; 194(2):158-64.
8. Chen Y, Cai JF, Lin CH, Guan JL. Demography of vascular Behçet's disease with different gender and age: an investigation with 166 Chinese patients. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1):88.
9. Fouad N, Ahmed T, Shaker O, Abdelaleem O. Relation of ischemia-modified albumin to disease manifestations and activity in Egyptian patients with Behçet's disease. Egypt Rheumatol. 2019; 46(2):108-12.
10. Majtan J. Methylglyoxal-a potential risk factor of manuka honey in healing of diabetic ulcers. Evid-Based Compl Alt. 2011; 2011:295494.
11. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Methylglyoxal, the dark side of glycolysis. Front in Neurosci. 2015; 9(23).
12. Yadav SK, Singla-Pareek SL, Sopory SK. An overview on the role of methylglyoxal and glyoxalases in plants. Drug Metabol Drug Interact. 2008; 23(1-2):51-68.
13. Wetzels S, Wouters K, Schalkwijk CG, Vanmierlo T, Hendriks JJA. Methylglyoxal-derived advanced glycation endproducts in Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci. 2017; 18(2):421.
14. Schalkwijk CG. Vascular AGE-ing by methylglyoxal: the past, the present and the future. Diabetologia. 2015; 58(8):1715-9.
15. Bozkurt M, Yüksel H, Em S, Oktayoglu P, Yıldız M, Akdeniz D, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with Behçet's disease. Redox Rep. 2014; 19(2):59-64.
16. Collinson PO, Gaze DC. Ischaemia-modified albumin: clinical utility and pitfalls in measurement. J Clin Pathol. 2008; 61(9):1025-8.
17. Leitemperguer MR, Tatsch E, Kober H, Carvalho JA, Moresco RN, Silva JE. Assessment of ischemia-modified albumin levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin Lab. 2014; 60(6):1065-70.
18. Ozdemir M, Kiyici A, Balevi A. Assessment of ischaemia-modified albumin level in patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2012; 37:610-4.
19. Guntas G, Sahin A, Duran S, Kahraman R, Duran I, Sonmez C, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin in patients with inflammatory bowel disease. Clin Lab. 2017; 63(2):341-7.
20. Bonorino NF, Lunardelli A, Oliveira JR. Use of ischemia modified albumin for the diagnosis of myocardial infarction. J Bras Patol Med Lab. 2015; 51(6):383-8.
21. Wang X, Desai K, Clausen JT, Wu L. Increased methylglyoxal and advanced glycation end products in kidney from spontaneously hypertensive rats. Kidney Int. 2004; 66(6):2315-21.
22. Myara I, Myara A, Mangeot M, Fabre M, Charpentier C, Lemonnier A. Plasma prolidase activity: a possible index of collagen catabolism in chronic liver disease. Clin Chem. 1984; 30(2):211-5.
23. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med. 2000; 19(4):311-5.
24. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. Auto Immun

- Highlights. 2016; 7(1):4.
25. İnanır I, Onur E, Pırıldar T, Gündüz K, Var A. IL-2R, IL-6 and IL-8 levels in Behçet's disease. *Türkdem*. 2010; 44: 213-5.
26. Aksoy SN, Savas E, Sucu M, Kisacik B, Kul S, Zengin O. Association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Int Med Res*. 2015; 43(6):765-73.
27. Capkin E, Karkucak M, Kola M, Karaca A, Aydın Capkin A, Caner KS. Ischemia-modified albumin (IMA): a novel marker of vascular involvement in Behçet's disease? *Joint Bone Spine*. 2015; 82(1):68-9.
28. Kılıç S, Işık S, Hiz MM, Çakır DÜ, Türkön H, Cevizci S, et al. The ischemia modified albumin and mean platelet volume levels in patients with Behçet's disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016; 33(5):345-8.
29. Keskin S, Arica DA, Orem A, Akçan B, Menteşe A, Bahadır S. Ischemia modified albumin: a useful marker for increased oxidative stress in Behçet's disease. *Mucosa*. 2019; 2(1):19-27.
30. Knani I, Bouzidi H, Zrour S, Bergaoui N, Hammami M, Kerkeni M. Methylglyoxal: A relevant marker of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Dis Markers*. 2018; 2018:6.

Tip 1 Diyabetli Hastalarda Mikroalbuminüri ve 24 Saatlik Kan Basıncı Monitörizasyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Relationship Between Microalbuminuria and 24-hour Blood Pressure Monitoring in Patients with Type 1 Diabetes

Mehtap ÇELAKIL¹ 

1 Hatay Devlet Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, Hatay, Türkiye

Öz.

Amaç: Diyabetik nefropati tip1 diyabetin(DM) önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Nefropatinin seyrini belirleyen en önemli göstergeler mikroalbuminüri ve hipertansiyondur. Bu çalışmanın amacı, tip 1 DM'li çocuklarda ve ergenlerde 24 saatlik ayaktan kan basıncı izleme(24sa holter) ile mikroalbuminüri korelasyonu ve nefropati üzerindeki prognostik faktörleri değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Tip 1 DM tanısı ile takipli 129 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. 24 saatlik kan basıncı holteri takılmış, takip süresi> 3yıl, tanı yaşı 7-18 olan, tip1 DM ye ek bir kronik hastalığı bulunmayan 89 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar mikroalbuminüri olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu hastalar demografik (yaş, cinsiyet, tanı yaşı, takip süresi, sosyokültürel düzey) ve klinik özellikler(24 sa holter sonuçları, retinopati varlığı, ekokardiyografi bulguları, hemoglobin A1c düzeyleri, kronik böbrek hastalığı) açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 56(%62,9)'sında mikroalbuminüri varken, 33(%37,1) hastada mikroalbuminüri yoktu. Mikroalbuminüri olan 12(%21,4) hastada sistolik, 4(%7,1)'ünde diastolik, 3(%5,3)'ünde sistolik ve diastolik hipertansiyon mevcuttu. 31(%55,3) hastanın sistolik ve/veya diastolik hipertansiyonu yoktu. Ancak bu 31 hastanın 18(%58)'i sistolik non-dipper, 4(%12,9)'ü diastolik non-dipperdi. Mikroalbuminüri olmayan 33 hastanın 22(%66,6)'sinin 24 saatlik tansiyon holteri ise non-dipper idi. Ebeveynlerden en az birinin üniversite mezunu olduğu hasta sayısı mikroalbuminürik grupta 3(%5,3) iken, mikroalbuminürik olmayan grupta anlamlı derecede yüksekti (p<0.01).

Sonuç: Tip 1 DM tanılı hastalarda diyabetik nefropatinin takibi olarak mikroalbuminürinin yanında 24saatlik tansiyon holteri yapılması erken tanı için gerekli ve önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diyabet, Mikroalbuminüri, Diyabetik nefropati, Prognoz

Abstract

Background: Diabetic nephropathy is leading cause of mortality and morbidity of type 1 diabetes mellitus (DM). The most important indicators that determine the progression of nephropathy are microalbuminuria and hypertension. The aim of the study is to assess the role of blood pressure by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in children and adults with type 1 DM and its correlation with microalbuminuria and assess the prognostic factors on nephropathy.

Materials and Methods: The files of 129 patients followed-up with the diagnosis of type 1 DM were reviewed retrospectively. 89 patients with a 24-hour blood pressure holter, a follow-up time>3 years, a diagnosis age of 7-18 and no chronic disease in addition to type 1 DM were included in the study. The patients were divided into two groups, with and without microalbuminuria. These patients were compared in terms of demographic (age, gender, age of diagnosis, duration of follow-up, sociocultural level) and clinical features(24-h ABPM, presence of retinopathy, eco findings, hemoglobin A1c levels, chronic kidney disease).

Results: 56 patients had microalbuminuria, while 33(37.1 %) patients did not have microalbuminuria. 12(21.4 %) patients with microalbuminuria had systolic, 4(7.1 %) had diastolic and 3(5.3 %) had both systolic and diastolic hypertension. 31(55.3 %) patients didn't have systolic or diastolic hypertension. 18 (58%) of these 31 patients were systolic non-dipper and 4(12.9 %) were diastolic non-dipper. 22(66.6 %) of 33 patients without microalbuminuria had non-dipping phenomenon. While the number of patients with at least one of the parents graduated from university was 3(5.3 %) in the microalbuminuric group, it was significantly higher in the non-microalbuminuric group (p<0.01).

Conclusion: In patients with type 1 DM, a 24-h ABPM may be necessary and important for early diagnosis in addition to microalbuminuria as a follow-up of diabetic nephropathy.

Key words: Type 1 diabetes, Microalbuminuria, Diabetic nephropathy, Prognosis

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Mehtap ÇELAKIL

Hatay Devlet Hastanesi Çocuk
Nefroloji , Hatay, Türkiye

Tel: 05075620063
e-mail :mehtapcelakil@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
13.04.2020

Kabul tarihi / Accepted:
04.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.719246

Giriş

Diyabetik nefropati tip 1 diyabetin (DM) en sık mikrovasküler komplikasyonudur (1). Genellikle diyabetin süresi ile ilişkili olup tanıdan sonraki 15-20 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır ve erişkin dönemde son dönem böbrek yetmezliğine(SDBY) neden olmaktadır (2). Günümüzde kontrolsüz diyabetlerin sayısındaki artış ve tanı yaşının azalması ile birlikte adult dönemde de nefropati sıklığı giderek artmaktadır. Bu nedenle adult dönemde bu hastalarda diyabetik nefropatinin erken dönemde saptanması ve kontrol altına alınması SDBY'ye ilerlemeyi önemli ölçüde azaltmaktadır(3). Mikroalbuminüri varlığı diyabetik nefropatinin en erken bulgusu olarak kabul edilse de yapılan birçok çalışmada hastaların tansiyon değerlerindeki bozulmanın mikrolalbuminüriden önce başladığı gösterilmiş ve nefropati gelişimi için risk faktörleri arasına girmiştir (1,3). Özellikle tansiyondaki gece değerlerindeki bozulma en erken bulgu olarak kabul edilmiş ve diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir (2,4). Çalışmamızda tip 1 DM tanısı ile takipli olup tansiyon değerlerinde bozukluk olduğundan şüphe edilen hastalarda diyabetik nefropati olup olmadığını ve bunu etkileyen prognostik faktörleri araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Tip 1 DM tanısı ile çocuk endokrinoloji polikliniğinde takipli ve rutin poliklinik muayenesinde ölçülen tansiyon değerleri yaş cinsiyet ve boya göre>90persentil olan veya spot tek ölçümde bakılan idrarda mikroalbuminüri saptanması üzerine çocuk nefroloji polikliniğine yönlendirilen 129 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Tekrarlayan ölçümlerde 2019 yılı boyunca 24saatlik kan basıncı holteri takılmış olan 103 hastadan takip süresi > 3yıl, tanı yaşı 7-18 olan, tip1 DM ye ek bir kronik hastalığı bulunmayan 89 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın yapılması için gerekli izin Hatay Devlet Hastanesinden 29634685-929 sayı numarası ile 16/04/2020 tarihinde alınmıştır.

24 saatlik tansiyon holteri takılan ve çalışmaya alınan 89 hasta mikroalbuminürisi olan ve olmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu hastalar demografik(yaş, cinsiyet, tanı yaşı, takip süresi, sosyokültürel düzey) ve klinik özellikler(24 saatlik tansiyon holter sonuçları, retinopati varlığı, ekokardiyografi (eko) bulguları, hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri, kronik böbrek hastalığı) açısından karşılaştırıldı. Mikroalbuminüri, en az bir ay arayla toplanan üç ayrı 24 saatlik idrar örneğinden belirlenerek nefelometrik yöntemle ölçüldü. Üç numuneden en az ikisinde idrarda 30-300 mg/gün albümin atılımı mikroalbuminüri olarak kabul edildi.

Yaş ve cinsiyete göre oluşturulan standart persentil eğrileri baz alınarak bakılan vücut kitle indeksi >95 persentil olan hastalar obez kabul edildi. HbA1C düzeyi 22.5-46.5 mmol/mol(%4.2-%6.4) normal kabul edildi.

Çocuk nefroloji polikliniğimizde 24 saatlik kan basıncı holteri, portatif bir otomatik monitör kullanılarak osilometrik

yöntemle ölçülür (Spacelabs ABPM Model no: 90207; SpaceLabs Medical, Redmond, WA). Mevcut üç boyuttan seçilen uygun bir manşon, baskın olmayan kola bağlanır. Ölçümler gündüz 20 dakikada bir ve gece 30 dakikada bir gerçekleştirilir. Farklı yatak istirahat alışkanlıklarına göre önyargıları ortadan kaldırmak için, gün 08:00- 20:00 arasındaki gündüz dönemi ve 00:00-07:00 arasındaki gece dönemi olarak tanımlanır. Kan basıncı yükü, uyanıklık ve uyku dönemleri için ayarlanan yaş, cinsiyet ve boy için normalin üst sınırını aşan toplam (kan basıncı) KB ölçümlerinin yüzdesi olarak tanımlanır. % 25 veya daha fazla kan basıncı yükü hipertansiyon olarak kabul edilir. Bireysel nokturnal KB düşüşlerini hesaplamak için her bir hastada nokturnal ortalama (saat 00:00-07:00 arası), gündüz ortalama (saat 08:00-20:00 arası) ile karşılaştırılır ve fark gündüz ortalaması yüzdesi olarak ifade edilir. Gece düşüşü, uyku süresi boyunca KB azalması en az % 10 olarak tanımlanır. Avrupa referans standartları kullanılarak sistolik KB(SKB), diyastolik KB(DKB), ortalama arter basıncı(OAB) ve kalp atış hızı için standart sapma skoru (SDS) değerleri kullanılarak KB'nin boy, cinsiyet ve yaşa bağımlılığı düzeltilir. Amerikan Pediatri Akademisinin 2017'deki güncel hipertansiyon klavuzuna göre hipertansiyon tanımı ise sistolik ve/veya diyastolik KB'nin klinik ölçümlerde 95. persantil ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır ve bu değerler baz alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım varsayımı sağlanmadığından nümerik değişkenler medyan(25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans(yüzde) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi(pearson korelasyon analizi) ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testi için p<0.05 istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 89 hasta dahil edildi. Hastaların 41'i erkek(%46), 48'i kız(%54)'di. Tanı yaşı median 13 (7-15), takip süresi median 7 (3-15) seneydi. Hastaların 56(%62.9)'sında mikroalbuminüri varken, 33(%37.1) hastada mikroalbuminüri yoktu. Mikroalbuminürisi olan grubun günlük mikroalbuminüri düzeyi ortalama 190mg/gün idi.24 saatlik tansiyon holter sonuçlarının mikroalbuminürisi olan grup ile mikroalbuminürisi olmayan grup karşılaştırılması tablo 1'de verilmiştir. Buna göre mikroalbuminüri saptanan 56 hastanın 12(%21,4)'sinde sistolik,4(%7.1)'ünde diastolik, 3(%5.3)'ünde sistolik ve diastolik hipertansiyon mevcuttu. 31(%55.3) hastanın sistolik ve/veya diastolik hipertansiyonu yoktu. Ancak bu 31 hastanın 18(%58)'i sistolik non-dipper,4(%12.9)'ü diastolik non-dipper olarak bulundu.

Tablo 1. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastaların 24saatlik kan basıncı sonuçlarının karşılaştırılması

	Mikroalbuminüri olanlar(n)	Mikroalbuminüri olmayanlar(n)	P değeri*
24saat tansiyon holter			
Sistolik HT	12	2	p<0.05
Diastolik HT	4	-	p<0.05
Gece kan basıncı			
Sistolik HT	21	13	p>0.05
Diastolik HT	10	3	p>0.05

*Pearson ki-kare testi ile p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 2. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan grupların 24 saatlik, gündüz ortalama ve gece ortalama kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Mikroalbuminüri olanlar	Mikroalbuminüri olmayanlar	P değeri*
24sa kan basıncı(mmHg)			
Sistolik	109(105.6-112)	101.5(95-104.3)	<0.05
Diastolik	72.4(69.2-76)	62.5(59.8-63.8)	<0.05
Gündüz kan basıncı(mmHg)			
Sistolik	113(110.4-115.2)	105(102-108.4)	<0.05
Diastolik	74.7(69.7-78.3)	65(63.8-67.1)	<0.05
Gece kan basıncı(mmHg)			
Sistolik	102(101-104.5)	97(96-99.3)	>0.05
Diastolik	69(67-71.5)	65(63.3-68.9)	>0.05

*Mann-Whitney U testi ile p<0.05 anlamlı kabul edildi

Tablo 3. Mikroalbuminürisi olan ve olmayan hastaların klinik-demografik özellikleri

	Mikroalbuminüri olanlar (n)	Mikroalbuminüri olmayanlar(n)	P değeri *
Sayı	56	33	
Kız/erkek	18/38	18/15	<0.05
Retinopati	4	3	>0.05
Sol ventrikül hipertrofisi	3	-	>0.05
HbA1c yüksekliği	54	9	<0.001
Nöropati	2	-	>0.05
Anne-babadan en az biri üniversite mezunu	3	11	<0.001
Kardeş sayısı (>2 kardeş)	40	18	<0.05
Erken doğum öyküsü	5	3	>0.05
Obezite	7	4	>0.05

*Pearson ki-kare testi ile p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir

Ayrıca mikroalbuminürisi olan ve olmayan grup arasındaki 24 saatlik,gündüz ve gece kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması tablo 2'te verilmiştir.Hipertansiyonu olan 19 hastanın tamamında kötü metabolik kontrol,diyete uyumsuzluğu ve yüksek HbA1c düzeyi vardı. Mikroalbuminürik 56 hastanın 40(%71.4)'ında takip süresi >5 yıldır. Mikroalbuminüri olmayan 33 hastanın 22(%66.6)'sinin 24 saatlik tansiyon holteri ise non-dipper idi (13 sistolik,3 diastolik). Nondipper olan 16 hastanın takip süresi >5 yıldır. Buna göre her iki grup arasında 24 saatlik tansiyon holteri ve gün ortalama değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmış olup non-dipping fenomeni açısından anlamlı derecede fark yoktur. Mikroalbuminürisi olan grubun HbA1c ortalaması 10.9±2.3 iken, mikroalbuminürisi olmayan grupta 6.7±2.7 idi(p<0.001).İki grubun klinik-demografik özellikleri ise tablo 3'te verilmiştir. Mikroalbuminürik grupta anlamlı

derecede erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (p<0.01)(E/K:2.1). Her iki grup arasında yaş ile 24 sa KB arasında ise anlamlı derecede ilişki bulunmadı(p>0.05). Benzer şekilde yaş ile gündüz ve gece KB ortalamaları ile dipper-nondipper olma durumuna göre de her iki grup arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). Diyabetik retinopati ve kardiyak tutulum açısından bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi(p>0.05). HbA1c düzeyleri mikroalbuminürik grupta anlamlı derecede yüksek bulundu(p<0.001). Mikroalbuminürik gruptaki 2 hastada EMG ile doğrulanmış periferik distal nöropati bulguları vardı. Sosyodemografik özellikler açısından bakıldığında ise ebeveynlerden en az birinin üniversite mezunu olduğu hasta sayısı mikroalbuminürik grupta 3(%5.3) iken, mikroalbuminürik olmayan grupta anlamlı derecede yüksek olarak 11(%33.3) idi(p<0.01). Benzer şekilde kardeş sayısı ise mikroalbuminürik grupta 40(%71.4) hastada >2kardeş iken, mikroalbuminürik olmayan grupta 8(%24.2) idi(p<0.05).Her iki grupta da erken doğum öyküsü ve obezite benzer orandaydı(p>0.05).

Tartışma

Mikroalbuminüri tip1 DM hastalarında diyabetik nefropatinin en erken bulgudur. Literatürde özellikle uzun süredir takipli diyabet hastalarında ve yüksek HbA1c düzeyi ile güçlü derecede prognostik ilişki olduğu pek çok çalışmada kanıtlanmıştır(3,4). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde mikroalbuminürik hastaların HbA1c düzeyleri ve takip süreleri mikroalbuminürisi olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti(p<0.05).

Mikrovasküler komplikasyonlar açısından önemli olan bir diğer klinik gösterge ise tansiyon değerlerindeki bozulmadır. Yapılan birçok çalışmada tip 1 DM hastalarında özellikle nefropatinin erken aşamasında normalde olması gereken gece tansiyon düşüşünün(dipping fenomen) olmadığı görülmüştür(5,6).Mikroalbuminürisi olan grupta 24saatlik tansiyon holter sonuçlarından özellikle sistolik HT sıklığı mikroalbuminürisi olmayan gruba göre daha anlamlı derecede fazlaydı(p<0.05). Gece düşüşü (non-dipping fenomen) açısından bakıldığında ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu(p>0.05). Mikroalbuminürisi olmayan grupta 13 hasta sistolik nondipper iken, 3hasta diastolik non dipperdi.Mikroalbuminürik 56 hastanın sadece 9(%16)'unda 24 saatlik tansiyon holterinde anormallik yoktu Bu sonuçlar bize diyabetik nefropatinin en erken bulgusunun sadece mikroalbuminüri olmadığını aynı zamanda tansiyon değerlerindeki küçük bozulmaların da erken bulgu olabileceğini,özellikle takip süresi >5yıl olan hastalarda mikroalbuminüri saptanmasa da 24 saatlik tansiyon holteri yapmanın gerekli olabileceğini düşündürmektedir.Tip 1 DM hastalarında kötü metabolik kontrol ve buna bağlı yüksek HbA1c düzeyleri literatür ile uyumlu olarak bi-

zim çalışmamızda da esas belirleyici faktörlerden biri olarak bulundu(7). Sistolik HT ve mikroalbuminüri olan hastaların tamamı ile mikroalbuminüri olmayan ancak non dipper fenomeni olan 16 hastadan 12 sinin yüksek HbA1c düzeyleri mevcuttu ($p<0.05$).

Yaş ve cinsiyet ile mikroalbuminüri ilişkisi açısından incelendiğinde literatürde çok değişik sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda cinsiyet ve mikroalbuminüri arasında bir ilişki saptanmamışken(8,9), bazı çalışmalarda kızlarda daha sık olduğunu göstermiştir(10). Çalışmamızda mikroalbuminüri olan grupta anlamlı derecede erkek cinsiyet hakimiyeti vardır($p<0.05$). Yaş ilişkisi açısından bakıldığında ise her iki grup arasında yaş ile 24 sa KB,gece-gündüz KB ortalamaları ve dipper-nondipper olma durumu arasında anlamlı derecede ilişki bulunmadı($p>0.05$). Çalışmamızda cinsiyetler arası kan basıncı değerlerinin ayrıntılı şekilde incelenmemiş olması çalışmamız için bir kısıtlılık olmakla birlikte bu verinin araştırılması gelecek çalışmalar için etkin bir faktör olabilir. Mikrovasküler komplikasyonlardan diyabetik retinopati, nöropati ve sol ventrikül disfonksiyonu genellikle erişkinlik döneminde görülmekle birlikte uzun süredir takipli ve kötü metabolik kontrollü ergen tip 1 diyabet hastalarında da karşımıza çıkmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar açısından bakıldığında özellikle diyabetik retinopatide hem tip1 DM hem de tip2 DM hastalarında hastalık süresi ve yüksek sistolik kan basıncı değerleri risk faktörü olarak bulunmuştur(11). Diğer bir erişkin çalışmada da mikroalbuminüri ve sistolik kan basıncı yüksekliği olan hastalarda belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olduğunu göstermiştir(12). Çalışmamızda mikroalbuminüri olan grupta 4 hastada retinopati,3 hastada sol ventrikül hipertrofisi,2 hastada da periferik nöropati mevcuttu ve bu hastaların tamamında HbA1c seviyesi anlamlı derecede yüksekti. Mikroalbuminüri olmayan grupta ise 3hastada retinopati varken, nöropati ve kalp tutulumu yoktu($p>0.05$). Mikroalbuminüri olan 56 hastanın 54'ünde HbA1c düzeyi yüksek saptanmış ve bunlardan 36 hastaya ACE inhibitörü,18hastaya da Anjiotensin 2 reseptör blokleri ile tedavi başlanmıştı. Tedavi seçiminde literatürde her iki grup ilaç da önerilmekle birlikte hangi hastada hangi ilacın öncelikli tercih edilmesi gerektiği netlik kazanmamıştır(13,14). Hastalarımızda da literatür ile uyumlu şekilde her iki ilacı alan hastalar arasında klinik cevap açısından anlamlı derecede fark saptanmadı. Bu hastalarda klinik cevabı etkileyen en önemli faktör kötü metabolik kontrol ve yüksek HbA1c düzeyi ve diyete uyumsuzluktur. Tedavi alan hastaların büyük bir kısmının diyete uyum sürecini aksattıkları dönemlerde tekrarlayan medikal tedavi ihtiyaçları olduğu görülmüştür(15,16).

Yapılan çalışmalarda obezite ile mikroalbuminüri arasında ilişki bulunurken mikroalbuminüri olan 56 hastamızın sadece 7 si obezdi($p>0.05$)(10,17). Hasta popülasyonumuzun genellikle sosyoekonomik ve sosyokültürel olarak dar

gelirli ailelerden oluştuğunu varsayarsak bu oranın düşüklüğünü beslenme yetersizliği ile açıklayabiliriz. Sosyoekonomik ve sosyokültürel durumun hastalık üzerine etkisi de araştırılmış olan bir diğer konudur. Secrets ve arkadaşlarının yaptıkları 317 hastalık bir erişkin çalışmasında tip 1 diyabete bağlı komplikasyonlardan ölen hastaların çoğunun düşük sosyoekonomik-sosyokültürel duruma sahip bireylerden olduğu gösterilmiştir(18). Diğer bir çalışma ise komplikasyon sıklığının sosyokültürel düzeyle ilişkisi olmasa da diyete uyum ve davranışsal tedavi sürecinin bu hastalarda iyi olmadığını göstermiştir(19). Mikroalbuminürik hastalarımızın sadece 3 tanesinde anne-babadan en az biri üniversite mezunuyken, mikroalbuminürik olmayan grupta bu sayı 11 idi($p<0.05$). Benzer şekilde mikroalbuminürik olmayan grupta anne-babadan en az birinin üniversite mezunu olduğu 11 hastamızın tamamının HbA1c düzeyleri normaldi. Mikroalbuminürik 56 hastamızın 40 tanesinde ikiden fazla kardeş öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 29'unun ailesi diyete uyumun kötü olduğunu ifade ederken,diyete uyduklarını ifade eden 11 hastanın tamamının HbA1c düzeyleri de yüksekti. Diyabet eğitiminin ne kadar iyi yapıldığı kadar ne kadar anlaşılır ve uygulanır olduğunun da hastalığın seyri ve komplikasyonların gelişimi açısından önemi böylece anlaşılabilir oluyor(20,21).

Çalışmamız retrospektif olduğu için kayıtlarda eksiklikler olsa da klinik demografik özellikler açısından kayıtlarına ulaşılabilen 89 hasta diyabetik nefropati ile tip 1 DM arasındaki prognostik özellikleri ortaya koyması açısından anlamlıdır.Diyabetik nefropati için tanımlanmış birçok prognostik faktör olmakla birlikte çalışmaların farklı sonuçlar elde etmesi konu ile ilgili görüşbirliği için çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak Tip 1 DM tanılı hastalarda diabetik nefropatinin takibi olarak mikroalbuminürinin yanında 24saatlik tanسیون holteri yapılması erken tanı için gerekli ve önemli olabilir. Özellikle takip süresi >5yıl olan ya da yüksek HbA1c seviyesi olan hastalar ile sosyokültürel-sosyoekonomik olarak geri durumdaki ailelerin diyabet eğitimleri ve tedavi takipleri daha dikkatli ve gerekirse daha sık aralıklarla yapılması gerekebilmektedir.

Açıklamalar

Çalışma için gerekli izin Hatay Devlet Hastanesinden 29634685-929 sayı numarası ile 16/04/2020 tarihinde alınmıştır




Kaynaklar

1. Basiratnia M, Abadi SF, Amirhakimi GH, Karamizadeh Z, Karamifar H. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus and its relation to diabetic control and microalbuminuria.Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012;23(2):311-315.
2. Zabeen B, Nahar J, Islam N, Azad K, Donaghue K. Risk Factors Associated with Microalbuminuria in Children and Adolescents with Diabetes in Bangladesh. Indian J Endocrinol Metab. 2018;22(1):85-88.
3. Mateo-Gavira I, Vilchez-López FJ, García-Palacios MV, Carral-San

- Laureano F, Jiménez-Carmona S, Aguilar-Diosdado M. Nocturnal blood pressure is associated with the progression of microvascular complications and hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2016;30(7):1326-1332
4. Lévy-Marchal C, Sahler C, Cahané M, Czernichow P; GECER Study Group. Risk factors for microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(6):613-620.
 5. Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M et al. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(5):672-676.
 6. Perrin NE, Torbjörnsdotter T, Jaremko GA, Berg UB. Risk markers of future microalbuminuria and hypertension based on clinical and morphological parameters in young type 1 diabetes patients. *Pediatr Diabetes*. 2010;11(5):305-313.
 7. Machnica L, Deja G, Jarosz-Chobot P. Hypertension and prehypertension in children and adolescents with diabetes type 1. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2008;14(4):215-219.
 8. Lopes CA, Lerário AC, Mion D Jr, Koch V, Wajchenberg BL, Rosenbloom AL. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in normotensive adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(1):31-36.
 9. Shikata K, Kodera R, Utsunomiya K, Koya D, Nishimura R, Miyamoto S et al.; JDCP study group. Prevalence of albuminuria and renal dysfunction, and related clinical factors in Japanese patients with diabetes: The Japan Diabetes Complication and its Prevention prospective study 5. *J Diabetes Investig*. 2020;11(2):325-332.
 10. Staiano AE, Morrell M, Hsia DS, Hu G, Katzmarzyk PT. The Burden of Obesity, Elevated Blood Pressure, and Diabetes in Uninsured and Underinsured Adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14(9):437-441.
 11. Wan Nazaimoon WM, Letchuman R, Noraini N, Ropilah AR, Zainal M, Ismail IS et al. Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;46(3):213-221.
 12. Aggarwal HK, Jain D, Mor S, Yadav RK, Jain P. Prevalence and Clinical Correlates of Microalbuminuria in Patients with Essential Hypertension - A Tertiary Care Center Cross Sectional Study. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(5):30-34.
 13. Chiarelli F, Trotta D, Verrotti A, Mohn A. Treatment of hypertension and microalbuminuria in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2002;3(2):113-124.
 14. Hornung RJ, Reed PW, Mouat F, Jefferies C, Gunn AJ, Hofman PL. Angiotensin-converting enzyme-inhibitor therapy in adolescents with type 1 diabetes in a regional cohort: Auckland, New Zealand from 2006 to 2016. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(5):493-498.
 15. Zheng XY, Luo SH, Wei XY, Ling P, Ai HY, Liu ZY et al. Related factors for microalbuminuria in adult type 1 diabetes patients of short disease duration. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(6):419-423.
 16. Lind M, Pivodic A, Svensson AM, Ólafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ*. 2019; 28:366:l4894.
 17. Fellingner P, Fuchs D, Wolf P, Heinze G, Luger A, Krebs M, Winhofer Y. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien Klin Wochenschr*. 2019;131(3-4):55-60.
 18. Secrest AM, Costacou T, Gutelius B, Miller RG, Songer TJ, Orchard TJ. Association of socioeconomic status with mortality in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Ann Epidemiol*. 2011;21(5):367-373.
 19. Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Jörgens V, Trautner C, Siegrist J, Berger M. Social status and the quality of care for adult people with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus--a population-based study. *Diabetologia*. 1998;41(10):1139-1150.
 20. Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications*. 1998;12(1):18-23.
 21. Markuszewski L, Ruxer M, Szadkowska A, Bodalska J, Bissinger A. Evaluation of blood pressure changes by 24hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in young, normotensive patients with diabetes mellitus type I. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;20(115):32-35.

Gecikmiş İnfantil Hipertrofik Pilor Stenozu: Ultrasonografi Parametrelerinin Yaşa Göre Dağılımı

Delayed Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: Age Distribution by Ultrasonography Parameters

Mehmet TAHTABAŞI¹ , Mehmet KOLU² , Mustafa Erman DÖRTERLER³ 

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
2 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
3 Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada, infantil hipertrofik pilor stenozu (IHPS) tanılı term infantlarda ultrasonografi (USG) parametrelerinin (pilor kası boyutları) yaş ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Kasım 2015 ve Aralık 2019 tarihleri arasında, IHPS tanısı alıp piloromyotomi ameliyatı yapılan 49 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri elektronik medikal kayıtlarından elde edildi. Pilor kas kalınlığı (PK), pilor çapı (PÇ) ve pilor kas uzunluğu (PU) gibi USG parametreleri ayrı ayrı ölçüldü. Pilonik ölçümlerin yaşa göre dağılımını değerlendirmek amacıyla term infantlar neonatal (0 - 28 gün) ve postneonatal (29 - 364 gün) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Preterm infantlar (gebelik yaşı <37 hafta) ile birlikte klinik verilerine ve ultrasonografi görüntülerine ulaşamayan infantlar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 24 (%75)'i erkek ve 8 (%25)'i kız olup, başvuru anında infantların ortalama yaşı 57.8 ve median (minimum-maksimum) değeri 57.5 (9-180) gün idi. Tüm hastalarda lümeni daraltan, elonge ve kalın görünümde hipertrofik pilor kası tespit edildi. Tüm vakalarda distandı mide peristaltizm artışı ve mide içeriğinin duodenuma geçişinin olmaması veya yavaşlaması mevcuttu. Neonatal dönemde 15 (%46.9) ve postneonatal dönemde 17 (%53.1) infant mevcuttu. Ameliyat öncesi hastalara yapılan ölçümlerde PK, PÇ ve PU yüksekli (median değer sırasıyla; 4.8, 11.2 ve 19.5 mm). Neonatal ve postneonatal dönemdeki infantların pilonik ölçümleri her iki grup arasında benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Yapılan korelasyon analizinde PK ile PU ($r = 0.490$, $p = 0.033$) ve PK ile PÇ arasında ($r = 0.741$, $p < 0.001$) anlamlı oranda pozitif korelasyon mevcuttu. Ancak yaş ile pilonik ölçümler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$). Laboratuvar verileri açısından karşılaştırma yapıldığında postneonatal dönemdeki infantlarda neonatal gruba göre hemoglobin değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla 11 ± 1.5 ve 13.7 ± 2.7 g/dL; $p < 0.001$).

Sonuç: IHPS tanısında kullanılan USG iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek duyarlılığı ve dinamik inceleme yapılabilmesi gibi avantajları nedeniyle, ilk tercih edilmesi gereken etkili ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Pilor kas ölçümleri tanı için değeri olmakla birlikte yaş ve kas boyutları arasında anlamlı korelasyon olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Hipertrofik pilor stenozu, İnfant, Mide çıkış obstrüksiyonu Ultrasonografi, Yaş

Abstract

Background: In this study, it was aimed to evaluate the correlation of ultrasonography (USG) parameters (pyloric muscle sizes) with age in term infants diagnosed with infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS).

Materials and Methods: Data of 49 patients diagnosed with IHPS between November 2015 and December 2019 and underwent pyloromyotomy surgery were retrospectively analyzed for this study. The demographic and laboratory data were obtained from the electronic records of the patients. USG parameters such as pyloric muscle thickness (PMT), pyloric diameter (PD), and pyloric muscle length (PML) were measured separately. Term infants were divided into two groups as neonatal (0-28 days) and postneonatal (29-364 days) in order to compare the distribution of USG parameters by age. Infants whose clinical data and USG images were not available together with preterm infants (gestational age <37 weeks) were excluded from the study.

Results: Of the 32 patients included in the study, 24 (75%) were male and 8 (25%) were female, and the mean age of the infants was 57.8 days and the median (minimum-maximum) value was 57.5 (9-180) days at the time of admission. In USG examinations, the hypertrophic pyloric muscle was detected in elongated and thick appearance, narrowing the lumen in all patients. There were 15 (46.9%) infants in the neonatal period and 17 (53.1%) in the postneonatal period. In the preoperative measurements, PMT, PD, and PML were high (median value: 4.8, 11.2 and 19.5 mm, respectively). The pyloric measurements of infants in the neonatal and postneonatal period were similar between the two groups, and there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). The correlation between PMT and PML ($r = 0.490$, $p = 0.033$) and the correlation between PMT and PD ($r = 0.741$, $p < 0.001$) were significant. However, no significant correlation was found between age and pyloric measurements ($p > 0.05$). When comparing laboratory data, hemoglobin values were significantly lower in infants in the postneonatal period compared to the neonatal group (11 ± 1.5 and 13.7 ± 2.7 g/dL; $p < 0.001$, respectively).

Conclusion: Due to the advantages of USG ionizing radiation used in the diagnosis of IHPS, high sensitivity, and dynamic examination, it is an effective and reliable imaging method that should be preferred first. Although pyloric measurements are valuable for diagnosis, it has been concluded that there is no significant correlation between age and pyloric sizes.

Key words: Age, Gastric outlet obstruction, Hypertrophic pyloric stenosis, Infant, Ultrasonography

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Mehmet Tahtabaşı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Mehmet Akif İnan Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,

Esentepe mah. Ertuğrul cad. 63050
Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90414 318 60 00,
+905076159932

E-mail:
mehmet.tahtabasi@sbu.edu.tr

Geliş tarihi / Received:

06.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:

06.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.733290

Giriş

İnfantil hipertrofik pilor stenozu (İHPS), mide çıkışındaki pilor kasının hipertrofisi sonucu pilor kanalının obstrüksiyonu ile karakterizedir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 1-4 olup erkeklerde kızlara göre 3-5 kat daha sık görülmektedir. Tipik olarak yaşamın ilk 3-6 haftasında, öncelikle birkaç kez ve sonra sıklığı gittikçe artan projektıl safrsız kusmalarla karakterize olan ve nedeni tam bilinmeyen bir hastalıktır (1). Fizik muayenede epigastrik bölgede ele gelen kitle (olive mass) ile karakterizedir. Hastalar hipokloremik metabolik alkaloz ve dehidratasyon ile prezente olurlar. Bu durum devam ederse yaşamı tehdit eden ölümcül durum ortaya çıkabilir (2). Son yıllarda tanıda ultrasonografi (USG)'nin önemi gittikçe artmıştır. Doğru bir teknikle yapılan USG'nin duyarlılığı %100'e kadar ulaşmaktadır. Sonografik tanı için pilor kas kalınlığı (PK), pilor çapı (PÇ) ve pilor uzunluğu (PU) gibi parametreler değerlendirilmekte olup, bunların yaş ve kilo gibi klinik verilerle değiştiğine dair literatürde farklı görüşler bildirilmiştir (3). Bu çalışmada İHPS tanılı term bebeklerde pilor kas ölçümleri ile yaş arasında korelasyon olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

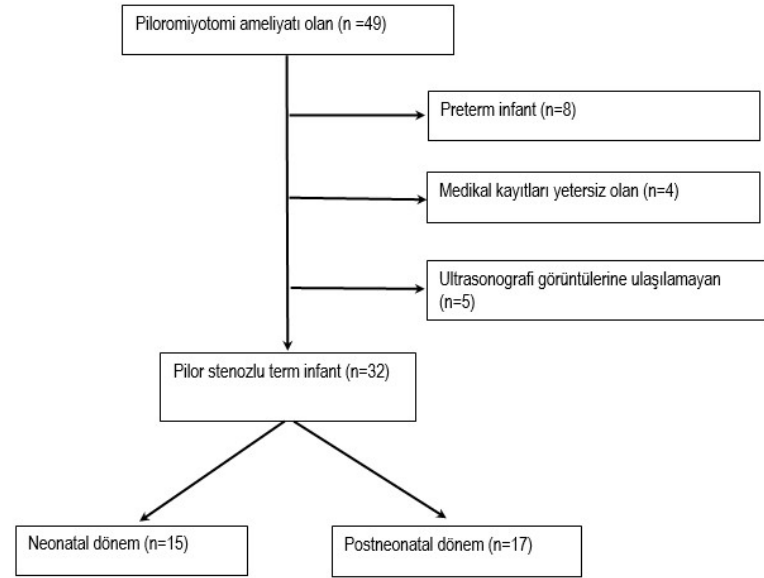
Hastaların verileri

Bu çalışma için hastanemizde Kasım 2015 ve Aralık 2019 tarihleri arasında, İHPS tanısı alıp piloromiyotomi ameliyatı yapılan 49 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Gebelik yaşı <37 hafta olan 8 preterm bebek, ameliyat verileri ve klinik bilgileri belirtilmeyen 4 bebek ve USG görüntülerine ulaşılamayan 5 bebek çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta bu çalışmaya cerrahi ile İHPS tanısı doğrulanan 32 hasta dahil edildi. Bu retrospektif tek merkezli çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (Somali Türkiye Moğadısu Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi-26.12.2019 – MSTH/200). Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve laboratuvar verileri elektronik medikal kayıtlarından elde edildi. USG parametrelerinin (PK, PÇ ve PU) yaşa göre dağılımını karşılaştırmak amacıyla başvuru anında hesaplanan yaş kriter alınarak, term infantlar neonatal (0 – 28 gün) ve postneonatal (29 – 364 gün) olmak üzere iki gruba ayrıldı (4) (Şekil 1).

Ultrasonografi tekniği ve antro-pilorik bölgenin değerlendirilmesi

USG görüntüleri hastane görüntüleme arşiv sisteminden elde edildi. USG'de pilor kası ölçümleri (PK, PÇ ve PU) ve mide içeriğinin duodenuma geçişi değerlendirildi. Bütün ölçümler ve değerlendirmeler 6 ve 8 yıllık USG tecrübesi olan iki radyolog tarafından ortak bir kararla, aynı teknikte ve standart bir şekilde yapıldı. USG muayeneleri 7.5 MHz yüksek frekanslı lineer prop (Canon Aplio 500, Otawara, Japan) kullanılarak yapıldı. Oral alımı olan bebeklerin anesi tarafından emzirilmesinden sonra ve nazogastrik tüpü

olanların ise tüp içerisinden vücut sıcaklığındaki steril izotonik mayinin verilmesini takiben işleme başlandı. Kullanılan USG jelinin bebeği rahatsız etmeyecek şekilde uygun sıcaklıkta olmasına dikkat edildi.



Şekil 1. Akış diagramı. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri

Tüm hastaların USG muayeneleri supin pozisyonda ve 45-90 derece sol yana dönük şekilde yapıldı. USG probunu transvers pozisyonda tutarak veya saat yönünün tersine hafif çevirerek safra kesesi görüntülenmesini takiben, safra kesesinin hafif medial ve posteriorundaki pilor kası değerlendirildi. Yanlış ölçümleri engellemek için tanjansiyel açı verilmesinden ve pilor kasının kontraksiyonu sırasında ölçüm yapmaktan kaçınıldı. Her bir ölçüm iki defa yapıp ortalaması alındı. Pilor kasının hipoekoik lineer şekilde görülmesi ile transvers ve longitudinal bakıda PK ölçüldü. Kasın dışından mukozanın dışına doğru ölçüm yapıldı. Merkezimizde İHPSS tanısı için PK ≥ 3 mm olarak kabul edildi (5, 6). Transvers görüntülerde kas tabakasının dış kenarından karşı taraf kasın dış kenarına kadar, lümenin en dar olduğu yerde PÇ ölçüldü. Son olarak PU longitudinal planda duodenumun başlangıcından mide antrumuna kadar olacak şekilde ölçüldü. Aynı zamanda dinamik USG muayenesi ile pilor stenozu tanısı doğrulandı. Mide içeriğinin duodenuma geçişinin olmaması/gecikmesi ve gastroözofageal reflü görülmesi pilor stenozunu destekleyen bulgular olarak kabul edildi.

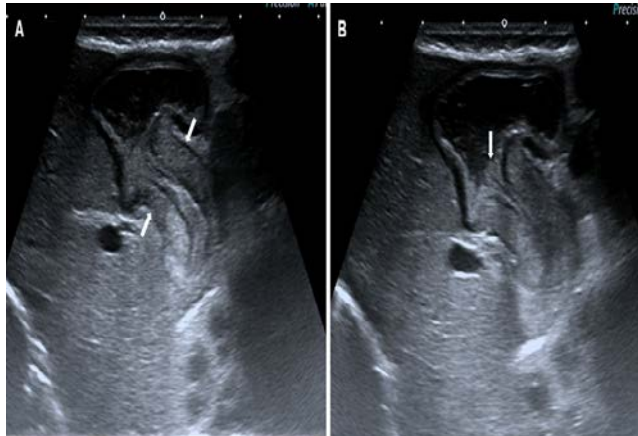
İstatistiksel analiz

Bütün analizler SPSS 20.0 (Chicago, IL, USA) yazılımı ile yapıldı. Değişkenler kategorik ve devamlı olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak, devamlı değişkenler ortalama ve standart sapma, median değer (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik de-

ğişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Devamlı değişkenlerde normal dağılım göstermeyen parametreler Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösterenler student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Spearman korelasyon testi ile yaş ve USG parametreleri (PK, PÇ ve PU) arasında korelasyon olup olmadığı analiz edildi. $P < 0.05$ olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların 24 (%75)' ü erkek ve 8 (%25)'i kız olup, başvuru anında infantların ortalama yaşı 57.8 ± 37.4 gün (aralık, 9-180 gün) idi. Tüm hastalarda safarasız kusma mevcuttu. Sağ üst kadranın medialine yapılan USG muayenelerinde tüm hastalarda lümeni daraltan, elonge ve kalın görünümde hipertrofik pilor kası tespit edildi. Tüm vakalarda distandü midede peristaltizm artışı ve mide içeriğinin duodenuma geçişinin olmaması veya yavaşlaması mevcuttu. Hastaların tamamında transvers düzlemde target sign-hedef bulgusu, longitudinal düzlemde ise antruma doğru mide mukozasının protrüzyonu (antral nipple bulgusu) ve pilor kas kitlesinin indentasyonu (serviks bulgusu) mevcuttu (Şekil 2 ve 3).

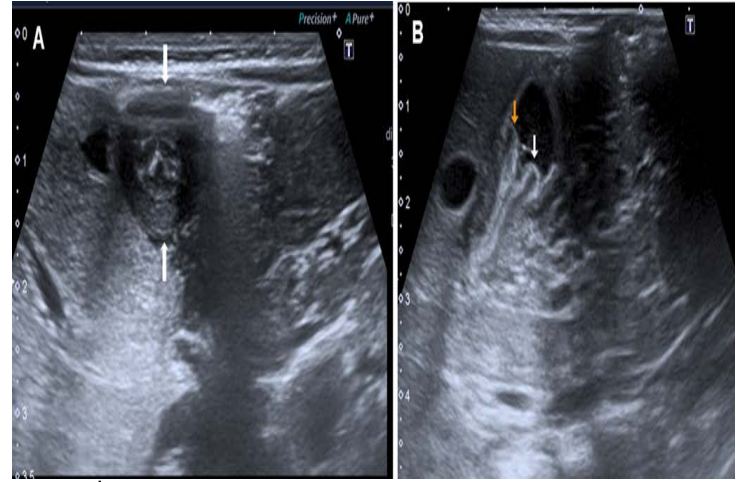


Şekil 2. Pilor stenozu olan infantın longitudinal düzlemdeki USG görüntüleri. Oral beslenme sonrası yapılan abdominal USG görüntüleri

A) lümeni daraltan hipertrofik pilor kasını (oklar) ve B) pilor mukozasının mide antrumuna protrüde (antral nipple bulgusu) olduğunu gösteriyor (ok).

Neonatal dönemde 15 (%46.9) ve postneonatal dönemde 17 (%53.1) infant mevcuttu. Tablo 1'de gösterildiği gibi tüm hastalara yapılan ölçümlerde PK, PÇ ve PU değerleri normalin üstünde tespit edildi (median değer sırasıyla; 4.8, 11.2 ve 19.5 mm). Hastaların 8 (%25)'inde PK değeri 3-4 mm aralığında ölçüldü. Neonatal ve postneonatal dönemdeki infantların PK, PÇ ve PU değerleri her iki grup arasında benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.893$, $p = 0.537$ ve $p = 0.582$). Yapılan korelasyon analizinde PK ile PU ($r = 0.490$, $p = 0.033$)

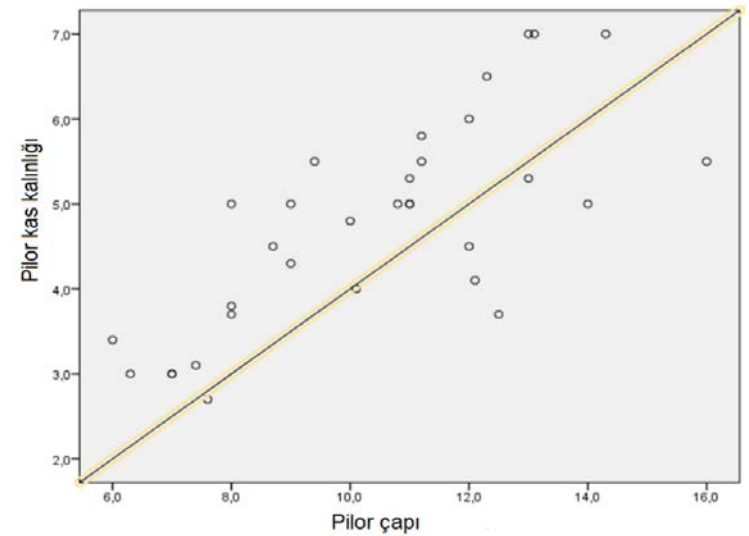
ve PK ile PÇ arasında ($r = 0.741$, $p < 0.001$) anlamlı oranda pozitif korelasyon mevcuttu (Şekil 4). Ancak yaş ile USG parametreleri (PK, PÇ ve PU) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 2).



Şekil 3. İnfantil hipertrofik pilor stenozlu term bebeğin USG görüntüleri.

A) Abdominal USG görüntüleri transvers düzlemde santral ekojen mukoza ve periferinde halkasal şekilde hipertrofik pilor kasını (target sign-hedef bulgusu) gösteriyor (oklar).

B) Longitudinal görüntüler antruma indente olmuş pilor kasını (oklar) gösteriyor (serviks bulgusu).



Şekil 4. Scatter grafiği pilor kas kalınlığı ve pilor çapı arasında pozitif korelasyonu gösteriyor.

Laboratuvar verileri açısından karşılaştırma yapıldığında postneonatal dönemdeki infantlarda neonatal gruba göre hemoglobin değerleri anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla 11 ± 1.5 ve 13.7 ± 2.7 g/dL; $p < 0.001$). Diğer laboratuvar verileri her iki grup arasında benzerdi (Tablo 3). Başvuru anında hastaların 20 (%62.5)'inde hiponatremi, 28 (87.5)'inde hipokloremi, 16 (%50)'sında hipotasemi, 8 (%25)'inde hipoglisemi, 15 (%46.9)'inde anemi ve 16 (%50)'sında düşük kreatinin değerleri tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 1. Neonatal ve postneonatal gruplar arasındaki ultrasonografi parametrelerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması

	Tüm hastalar	Neonatal n = 15	Post neonatal n = 17	P değerleri
Pilor uzunluğu (mm)	19.5 (5.6-26.0)	17.9 (16.4-22.1)	20.0 (15.1-26.2)	0.582
Pilor kas kalınlığı (mm)	4.8 (2.7-7.2)	3.7 (2.7-5.8)	4.5 (3.0-6.1)	0.893
Pilor çapı (mm)	11.2 (6.3- 6.4)	11.2 (6.0-12.5)	8.7 (7.2-16.0)	0.537

*Tüm değerler median (minimum – maksimum) olarak verildi.

Tablo 2. Yaş ve ultrasonografi parametreleri arasında yapılan Spearman korelasyon analizleri

	Yaş	Pilor uzunluğu	Pilor kas kalınlığı	Pilor çapı	
Yaş	r	1	-0.097	-0.121	0.128
	p	.	0.668	0.564	0.709
Pilor uzunluğu	r	-0.097	1	0.490*	0.552
	p	0.668	.	0.033	0.078
Pilor kas kalınlığı	r	-0.121	0.490*	1	0.741*
	p	0.564	0.033	.	< 0.001
Pilor çapı	r	0.128	0.552	0.741*	1
	p	0.709	0.078	<0.001	.

*p değeri <0.05 olması anlamlı korelasyon olduğunu göstermektedir.

Tablo 3. Neonatal ve postneonatal grup arasında laboratuvar parametrelerinin student t testi ile karşılaştırılması

	Neonatal n = 15	Postneonatal n = 17	P değerleri
Sodyum (meq/L)	128.4 ± 6	134.8 ± 11.6	1
Potasyum (meq/L)	4.1 ± 1.6	3.5 ± 1.1	0.502
Klor (meq/L)	74.8 ± 12.8	84.2 ± 15	0.302
Kalsiyum (mg/dl)	10.6 ± 0.6	10.8 ± 1.4	0.518
Glukoz (mg/dl)	76.6 ± 10.3	83.8 ± 25.6	0.208
Üre (mg/dl)	51.4 ± 44.7	35.4 ± 10.8	0.444
Kreatinin (mg/dl)	0.6 ± 0.65	0.28 ± 0.1	0.076
WBC (x10 ³ /µL)	8 ± 2.5	7.8 ± 2.3	0.737
C-RP (mg/L)	4.8 ± 5.6	5.2 ± 8.3	0.290
Hgb (g/dL)	13.7 ± 2.7	11 ± 1.5	<0.001*

*: p < 0.05, CRP: C-reaktif protein, Hgb: Hemoglobin WBC: Beyaz kan hücreleri

Tartışma

İHPS, etyolojisi hala net bilinmeyen, mide çıkış obstrüksiyonu sonucu safrsız projektıl kismaya yol açan, klinik öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilen bir hastalıktır (5). Tedavisinde cerrahi yöntem olarak piloromiyotomi ameliyatı uygulanmakta olup, ilk olarak 1912'de Ramstedt tarafından tanımlanmıştır (7). Hastalığın Asya ve Afrika ırkında daha az sıklıkta görüldüğü bilinmektedir. Bu mevcut çalışma Somali'nin başkenti Mogadişu'daki Afrika'lı infantlar üzerinde yapıldı. Önceki çalışmalarda İHPS'nin erkeklerde

kızlara oranla yaklaşık 4 kat fazla görüldüğü belirtilmiştir (1, 2). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olacak şekilde erkek infantlarda kızlara oranla 3 kat daha sık görüldüğü tespit edildi. Tanıda klinik öykü ve fizik muayenenin dışında son yıllarda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan USG ön plana çıkmaktadır. USG'nin kolay ulaşılabilirliği, ucuz olması ve iyonizan radyasyon içermemesi avantajları arasında sayılmaktadır. Ayrıca USG'nin eşlik eden diğer abdominal patolojileri de göstermesi ve operasyon sonrasında takiplerde kullanılabilmesi büyük avantaj sağlamaktadır (8). Bununla birlikte USG'nin operatör bağımlı olması, gaz artefaktları nedeniyle pilorun optimal görülebilmesi işlemin limitasyonları arasında sayılabilir. Bu çalışmada yüksek çözünürlüklü USG cihazı kullanılarak ve işlem öncesi midenin sıvı veya gıda ile doldurulması sağlanarak pilor kasının optimal görüntülenmesi sağlandı.

Tablo 4. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulgularının yaşa göre dağılımlarının ki-kare testi ile karşılaştırılması

	Tüm hastalar n = 32	Neonatal n = 15	Postneonatal n = 17	P değerleri
Hiponatremi	20 (62.5)	11 (73.3)	9 (52.9)	0.234
Hipokloremi	28 (87.5)	14 (93.3)	14 (82.4)	0.349
Hipopotasemi	16 (50)	8 (53.3)	8 (47.1)	0.723
Hipoglisemi	8 (25)	2 (13.3)	6 (35.3)	0.152
Kreatinin düşüklüğü	16 (50)	6 (40)	10 (58.8)	0.288
Anemi	15 (46.9)	1 (6.7)	14 (82.4)	<0.001*

*<0.05, Değerler sıklık ve yüzde olarak verildi.

İHPS'li hastalarda USG'de en sık hedef işareti ya da target sign (santraldeki ekojen mukoza etrafında halkasal şekilde hipoeoiko görünümlü hipertrofik pilor kasının olması) görülür. Buna ek olarak longitudinal bakıda elonge şekilde pilor kasının hipertrofisi, serviks bulgusu (kas kitlesinin sıvı dolu antruma indentasyonu), antral nipple bulgusu (kalınlaşmış çift tabaka mukozanın antruma protrüzyonu) görülebilir. Tüm bunlara ilaveten dinamik yapılan incelemede mide içerisindeki sıvının duodenuma geçişinin oldukça yavaş olduğunun gösterilmesi indirekt bulgu olarak tanıda yardımcı olmaktadır (8, 9). Bazı durumlarda pilorospazma bağlı yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu durum dinamik incelemede sıvı geçişinin değerlendirilmesiyle ve tekrarlayan ölçümlerle önenebilir (10). Bizim çalışmamızda yanlış pozitifliği gidermek için tekrarlayan ölçümler ve dinamik inceleme yapılarak operasyon öncesi tüm hastaların tanısı kesinleştirildi. Önceki çalışmalara bakıldığında İHPS tanısında en sık ölçülen parametre PK olup çoğunlukla 3 mm sınır değer olarak kabul edilmiş ve bu değer üstü patolojik olarak değerlendirilmiştir (8). Buna karşın Blumhagen ve ark. (9) sınır değer olarak 4 mm ve üzerini kabul etmiştir. Ancak bizim hastalarımızdaki PK değerlerinin ortalaması 4 mm'nin üzerinde olmasına rağmen İHPS'li 8 (%25) bebekte PK 4 mm'nin altında ölçüldü. Alehossein ve ark. (6)

yapmış oldukları çalışmada PK, PU ve PÇ değerlerini sırasıyla 4.94 ± 0.65 mm, 20.22 ± 2.33 mm ve 13.14 ± 1.97 mm olarak bulmuşlardır. Farklı bir çalışmada PK 4.98 ± 1.04 mm, PÇ 14.04 ± 2.39 mm ve PU 22.16 ± 4.02 mm olarak belirtilmiştir (5). Bu mevcut çalışmada literatüre benzer şekilde PK, PÇ ve PU değerleri yüksek bulundu (median değer sırasıyla; 4.8, 11.2 ve 19.5 mm). Bu bilgiler ve çalışmamızın verileri ışığında PK'nın 4 mm üzerinde olması ile tanı kesinleşmekte ve bu değer 3-4 mm aralığında olması durumunda ise ilave olarak PU, PÇ değerlerinin ölçümü ve dinamik inceleme tanı için yardımcı olacaktır.

Yaş ile USG parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma mevcut olup yazarlar arasında fikir birliği oluşmamıştır. PU ve PK değerlerini yaşa göre karşılaştıran Forster N ve ark. (3) bu iki parametrenin yaş ile ilişkisi olmadığını ileri sürmesine rağmen Leaphart ve ark. (11) çalışmalarında PK ve PU ile yaşın ilişkili olduğunu ve yaşça küçük infantlarda bu değerlerin daha düşük ölçüldüğünü belirtmişlerdir. Tüm bunlara ilaveten farklı bir çalışmada sadece PK değeri ile yaş arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu ancak diğer parametrelerin benzer olduğu ileri sürülmüştür (5). Bu mevcut çalışmada PK, PÇ ve PU parametreleri neonatal ve postneotal dönemdeki infantlarda ayrı ayrı ölçülmüş olmakla birlikte bu değerlerin her iki grupta benzer olduğu bulundu.

USG bulgularının yanısıra laboratuvar bulguları da hem tanı hem de hastalığın derecesini belirlemede önemli bir rol oynamaktadır. Literatüre baktığımızda İHPS'li olgularda hipokalemi ve hipokloremi görülmesi sık rastlanan bir bulgudur (5). Touloukian R. J. ve ark (12) çalışmalarında ilk başvuru anında 65 hastanın 49 (%75.3)'ünün laboratuvar parametrelerini normal bulmuşlardı. Bizim çalışmamızda 32 hastanın 20 (%62.5)'inde hiponatremi, 28 (%87.5)'inde hipokloremi, 16 (%50)'inde hipopotasemi, 8 (%25)'inde hipoglisemi ve 16 (% 50)'sında düşük kreatinin değerleri tespit edildi. Ayrıca hastaların 15 (%46.9)'inde anemi mevcuttu. Anemi görülme oranı postneonatal infantlarda anlamlı oranda yüksekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında kliniğe başvuru anında dehidratasyon ve genel durum bozukluğu vardı. Olgulardaki elektrolit bozukluğunun sık görülmesi; bölgedeki hasta popülasyonunun hastaneye ulaşım imkanlarının kısıtlı olması, sosyal sağlık güvencelerinin olmaması ve kültürel olarak tıp dışı tedavilerin kullanılması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın retrospektif tasarımı ve randomizasyon eksikliği gibi limitasyonları mevcuttu. Ayrıca tek merkezli bir çalışma olduğu için dahil edilen hasta sayısı sınırlıydı. Bu nedenle İHPS'li hastalar arasında USG parametrelerine etki edebilecek değişkenleri açıklığa kavuşturmak için büyük popülasyona dayalı, prospektif ve çok merkezli çalışmalar gereklidir.

Sonuç

Bu çalışmada neonatal ve postneonatal dönemdeki İHPS'li

infantların pilor boyutlarının benzer olduğu, yaşın pilor kas ölçümlerini anlamlı oranda etkilemediği sonucuna varıldı. Bununla birlikte neonatal ve postneonatal dönemde fıskırır tarzda safrazsız kusma ile gelen ve İHPS şüphesi bulunan olgularda, iyonizan radyasyon olmaması ve dinamik inceleme gibi avantajları nedeniyle USG ilk tercih edilecek güvenli ve etkili görüntüleme yöntemidir. USG'de değerlendirilen PK, PÇ ve PU gibi parametreler İHPS tanısında güvenilir olmakla birlikte dinamik incelemeler ile fonksiyonel değerlendirilmenin de yapılması kritik rol oynamaktadır. Özellikle gecikmiş vakalarda hastaların klinik ve laboratuvar değerlerini hızlıca düzeltmek adına altın standart olan USG ile gecikmeden tanıya gidilmelidir.



Etik Onam: Bu retrospektif tek merkezli çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (Somali Türkiye Mogadişu Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi-26.12.2019 – MSTH/200).

Kaynaklar

1. Ndongo R, Tolefac PN, Tambo FFM, Abanda MH, Ngowe MN, Fola O, et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis: A 4-year experience from two tertiary care centres in Cameroon. BMC Res Notes. 2018;11(1):18–22.
2. Godbole P, Sprigg A, Dickson JAS, Lin PC. Ultrasound compared with clinical examination in infantile hypertrophic pyloric stenosis. Arch Dis Child. 1996;75(4):335–7.
3. Forster N, Haddad RL, Choroombi S, Dilley A V., Pereira J. Use of ultrasound in 187 infants with suspected infantile hypertrophic pyloric stenosis. Australas Radiol. 2007;51(6):560–3.
4. Tashiro A, Yoshida H, Okamoto E. Infant, neonatal, and postneonatal mortality trends in a disaster region and in Japan, 2002-2012: A multi-attribute compositional study. BMC Public Health. 2019;19(1):1–13.
5. Ayaz ÜY, Döğen ME, Dilli A, Ayaz S, Api A. The use of ultrasonography in infantile hypertrophic pyloric stenosis: Do the patient's age and weight affect pyloric size and pyloric ratio? Med Ultrason. 2015;17(1):28–33.
6. Alehossein M, Hedayat F, Salamati P, Khavari HA, Mollaeian M. The validity of ultrasound in diagnosing hypertrophic pyloric stenosis. Pakistan J Med Sci. 2009;25(1):65–8.
7. Raveenthiran V. Centennial of Pyloromyotomy. J Neonatal Surg. 2013;2(1): 1-8.
8. Costa Dias S, Swinson S, Torrão H, Gonçalves L, Kurochka S, Vaz CP, et al. Hypertrophic pyloric stenosis: Tips and tricks for ultrasound diagnosis. Insights Imaging. 2012;3(3):247–50.
9. Blumhagen D, George H, Noble S. Muscle thickness in hypertrophic pyloric stenosis: sonographic determination. AJR Am J Roentgenol. 1983;140:221–3.
10. Riccabona M, Weitzer C, Lindbichler F, Mayr J. Sonography and color Doppler sonography for monitoring conservatively treated infantile hypertrophic pyloric stenosis. J Ultrasound Med. 2001;20(9):997–1002.
11. Leaphart CL, Borland K, Kane TD, Hackam DJ. Hypertrophic pyloric stenosis in newborns younger than 21 days: remodeling the path of surgical intervention. J Pediatr Surg. 2008 ;43(6):998–1001.
12. Touloukian RJ, Higgins E. The spectrum of serum electrolytes in hypertrophic pyloric stenosis. J Pediatr Surg. 1983;18(4):394–7.

Atopik Astımlı Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşları ile Mültecilerin Deri Prick Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

The Comparison of Skin Prick Test Results of the Refugees with the Citizens of the Republic of Turkey with Atopic Asthma

Şerif KURTULUŞ¹ , Remziye CAN² , Zafer Hasan Ali SAK¹ 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

2 Ekişehir Mustafa Kemal Atatürk Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi, Ekişehir, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı atopik astımlı Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) vatandaşları ile Suriyeli mültecilerin Deri Prick Test (DPT) sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Kesitsel tasarımı bu çalışma 431 hasta ile Ocak 2015-2017 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmada atopik astımlı T.C. vatandaşları ile çadır kampı yaşayan ve atopik astımlı Suriyeli mültecilerin DPT sonuçları değerlendirildi. Bu çalışma için Harran Üniversitesi'nin girişimsel olmayan etik kurulundan 06.04.2017 tarih ve 17/04/23 sayılı karar ile izin alınmıştır.

Bulgular: Atopik astım tanılı olgulardan %45,7'si Suriyeli mülteciler olmak üzere toplam 431 hastaya DPT yapıldı. Kadınlar olguların %75,4'ünü oluşturuyordu. Ortalama yaş 30,5 idi. Hem T.C. vatandaşı hem de mültecilerde en çok görülen alerjen ev tozu akarı idi. Uyuşa göre: mantar karışımı ($p<0,001$), hamam böceği ($p<0,05$) ve tahıl karışımı ($p<0,05$) açısından gruplar arasında anlamlı fark izlendi. Cinsiyete göre: mantar karışımı ($p<0,05$) ve hamam böceğine ($p<0,05$) karşı gruplar arasında anlamlı fark izlendi. T.C. vatandaşı kadınlarda yabancı ot (%41) ve kedi tüyü (%39,1), Suriyeli mülteci kadınlarda mantar karışımı (%61,9), Suriyeli mülteci erkeklerde yabancı ot (%60,7) duyarlılığının daha fazla olduğu izlendi.

Sonuç: Göç ve mültecilik durumlarında alerjik astım önemli bir sağlık sorunudur. T.C. vatandaşları ve mültecilerde en sık alerjen pozitifliği ev tozu akarında görülmektedir. Suriyeli mültecilerde sırayla ev tozu akarı, ot karışımı ve mantar karışımı şeklindedir. Bu çalışma mültecilerde alerjenleri gösteren ilk çalışma olmasıyla literatüre katkı sunacaktır.

Anahtar kelimeler: Alerjen, Astım, Deri Prick Test, Göçmen, Mülteci

Abstract

Background: The aim of this study to evaluate the results of the skin prick test (SPT) of citizens of the Republic of Turkey (T.R.) and Syrian refugees who are with atopic asthma.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted with 431 patients between January 2015 and 2017. At the study were evaluated the results of the SPT of the citizens of the T.R with atopic asthma and Syrian refugees who are living in tent camps. For this study, approval was obtained from the non-interventional ethics committee of Harran University with the decision dated June 04, 2017 and numbered 17/04/23.

Results: SPT was performed in 431 patients with atopic asthma, 45.7% of whom were Syrian Refugees. Of the patients, 75.4% were female. The mean age was 30.5. House dust mite is the most common allergen encountered in both Turkish citizens and refugees. By the nationality, a significant difference was observed between the groups in terms of mould mixture ($p<0.001$), cockroach ($p<0.05$) and grain mixture ($p<0.05$). According to gender, there was a significant difference between the groups in terms of mould mixture ($p<0.05$) and cockroach ($p<0.05$). It was observed that the sensitivity of wild grass (41%) and cat hair (39.1%) in T.C women, mushroom mixture (61.9%) in Syrian refugee women and wild grass (60.7%) in Syrian refugee men were higher.

Conclusion: Allergic asthma is an important health problem in migration and refugee situations. In Turkish citizens and refugees, allergen positivity is most common in house dust mites. In Syrian refugees, it is as house dust mite, herb mix and mushroom mix, respectively. This study will contribute to the literature as it is the first study to show allergens in refugees.

Key words: Allergen, Asthma, Skin Prick Test, Immigrant, Refugee

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şerif Kurtuluş

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Şanlıurfa, Türkiye
Te: +90 505 2402773

e-mail: drkurtulus1@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
09.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:
07.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.734929

Bu makale 14-18 Ekim 2020 tarihleri arasında yapılacak olan Türk Toraks Derneği'nin 23. yıllık Kongresinde bildiri olarak kabul edilmiştir.

Giriş

Astım kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığı ile seyreden değişken hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanır (1, 2). Genetik, cinsiyet, obezite gibi kişiye ait ve sigara, mesleki maruziyetler, ev içi-ev dışı hava kirliliği ve enfeksiyonlar gibi çevreye ait faktörler astım gelişiminde rol oynar (2). Atopi ise genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde, duyarlılaşmaya ve alerjenlere, genellikle proteinlere normal düzeyde maruz kalmaya yanıt olarak IgE antikorları üretmeye yönelik kişisel ve / veya ailesel bir eğilim olarak tanımlanır. Tip 1 hipersensitivite oluşturarak alerjik astım geliştirir (1-3). Atopik hastaların alerjenler nedeniyle yaklaşık yarısının solunum sistemi semptomları olduğu bildirilmiştir (3). Atopik kişilerde DPT ilk tercihtir. Minimal girişimsel bir işlem gerektirir. Genellikle güvenilirliği, güvenliği, rahatlığı ve düşük maliyetli olması nedeniyle en yaygın kullanılan testtir (4, 5). Bu çalışmada atopik astımlı T.C. vatandaşları ile çadır kampta yaşayan Suriyeli mültecilerin DPT sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Kesitsel tasarımı bu çalışma için Harran Üniversitesi girişimsel olmayan etik kuruldan 06.04.2017 tarihli ve 17/04/23 no'lu kararı ile izin alınmıştır. Ocak 2015 – Aralık 2017 tarihleri arasında Şanlıurfa Ceylanpınar Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran 234 T.C. vatandaşı ile 197 Suriyeli mülteci olmak üzere toplam 431 hasta çalışmaya alındı. Mülteciler şehir merkezine 13 km uzakta, sahrada (yaklaşık 5000 çadırdan oluşan ve 24 000 kişinin yaşadığı, içinde hastanesi olan çadır kentte) ikamet etmekteydi. T.C. vatandaşları ise Suriye sınırında yer alan, ilçe merkezinde yaklaşık 44 000 kişi olarak ikamet etmektedir (6). Her iki hastaneye başvuran ve Global Initiative for Astma (GINA)'ya göre Atopik Astım tanısı alan gönüllü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların kullandığı ilaçlar, ilaç türüne göre test yanıt negatifliğini önlemek için kesildi. DPT yapılırken onluk aplikatör ile spesifik alerjen solüsyonları ön kol ön yüzüne uygulandı. 15-20 dakika sonra test göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi. Ödem; negatif kontrolden 3 mm daha büyükse, pozitif kabul edildi. Alerjen paneli olarak; mantar karışımı, ot karışımı, yabani ot, ağaç karışımı, tahıl karışımı, hamam böceği, kedi tüyü, ev tozu akarı, %0,9 salin (negatif kontrol), ve histamin (pozitif kontrol) kullanıldı.

Verilerin analizi SPSS 21.0 istatistik paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi ile sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadıkları değerlendirilmiştir. Katılımcıların uyruk ve cinsiyet göre alerjen varlığı arasında fark olup olmadığı Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Alerjen varlığının uyruk ve cinsiyete göre dağılımı Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Bulgular: Çalışma grubunun 234'ü (%54,3) T.C. Vatandaşı, 197'si (%45,7) mültecilerden, 325'i (%75,4) kadınlardan, 106'sı (%24,6) erkeklerden oluşmuştur. Yaş grubu dağılımı 17-56 arasında, ortalama $30,55 \pm 10,13$ 'tir (Tablo 1). Çalışma grubunun 316'sinin (%73,3) ev tozu akarına, 235'inin (%54,5) ot karışımına, 153'ünün (%35,5) mantar karışımına, 152'sinin (%35,3) kedi tüyü, 152'sinin (%35,3) yabani ot, 150'sinin (%34,8) tahıl karışımına, 127'sinin (%29,5) ağaç karışımına, 64'ünün (%14,8) hamam böceğine alerjilerinin olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. Sosyo-Demografik Özelliklerin Dağılımı

Yaş	En düşük-en yüksek :17-56	
	Ortalama= 30,55±10.1	
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	325	75.4
Erkek	106	24.6
Uyruğu		
Suriyeli Mülteciler	197	45.7
Türkiye Cumhuriyeti Vatandaşı	234	54.3

Katılımcıların uyruklarına göre alerjen varlığı karşılaştırıldığında, T.C. vatandaşlarının 65'inde (%27,8), mültecilerin ise 88'inde (%44,7) mantar karışımı alerjisi olduğu, çalışma grubunun mantar karışımı alerjeni test pozitifliği ile bireylerin uyrukları arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Çalışma gruplarındaki bireylerin uyruklarına göre test pozitifliği arasında fark tespit edilen alerjenlerden biri de tahıl karışımıdır. T.C vatandaşı katılımcılarda bu sıklık 94 (%40,2) iken, mülteci katılımcılarında 56 (%28,4)'dir. Çalışma grubunun tahıl karışımı alerjeni test pozitifliği ile bireylerin uyrukları arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). T.C. vatandaşlarının 24'ü (%10,3), mültecilerin ise 40'ı (%20,3) hamam böceği alerjen pozitifliği göstermiştir. Çalışma grubunun hamam böceği alerjeni test pozitifliği ile bireylerin uyrukları arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Çalışmamızda ot karışımı, yabani ot, ağaç karışımı, kedi tüyü, ev tozu akarı sıklığı açısından katılımcıların uyruğu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 2).

Çalışmamızda cinsiyete göre alerjen pozitifliği incelenmiştir. Erkeklerin 27'sinin (%25,5), kadınların ise 126'sının (%38,8) mantar karışımı alerjenine karşı test pozitifliğinin olduğu saptanmıştır. Çalışma grubunun mantar karışımı alerjeni test pozitifliği ile cinsiyetleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Çalışma grubundaki erkeklerin 9'unun (%8,5), kadınların ise 55'inin (%16,9) hamam böceği alerjenine karşı test pozitifliğinin olduğu saptanmıştır. Çalışma grubunun hamam böceği alerjeni test pozitifliği ile cinsiyetleri arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Çalışmamızda ot mix, yabani ot, ağaç mix, kedi tüyü, ev tozu akarı ile katılımcıların cinsiyet grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Çalışma Grubunun Uyuşuna Göre Alerjen Varlığı

	T.C. vatandaşı n(%)	Mülteci n(%)	Toplam n(%)	P
Mantar Karışımı	65(%27,8)	88(%44,7)	153(%35,5)	0,000
Ot Karışımı	130(%55,6)	105(%53,3)	235(%54,5)	0,698
Yabani Ot	88(%37,6)	64(%32,5)	152(%35,3)	0,267
Ağaç Karışımı	72(%30,8)	55(%27,9)	127(%29,5)	0,517
Tahıl Karışımı	94(%40,2)	56(%28,4)	150(%34,8)	0,011
Hamam Böceği	24(%10,3)	40(%20,3)	64(%14,8)	0,003
Kedi Tüyü	89(%38,0)	63(%32,0)	152(%35,3)	0,189
Ev Tozu Akarı	167(%71,4)	149(%75,6)	316(%73,3)	0,318

Tablo 3. Çalışma Grubunun Cinsiyete Göre Alerjen Varlığı

	Kadın n(%)	Erkek n(%)	Toplam n(%)	P
Mantar Karışımı	126(%38,8)	27(%25,5)	153(%35,5)	0,013
Ot Karışımı	183(%56,3)	52(%49,1)	235(%54,5)	0,194
Yabani Ot	111(%34,2)	41(%38,7)	152(%35,3)	0,399
Ağaç Karışımı	97(%29,8)	30(%28,3)	127(%29,5)	0,762
Tahıl Karışımı	110(%33,8)	40(%37,7)	150(%34,8)	0,465
Hamam Böceği	55(%16,9)	9(%8,5)	64(%14,8)	0,034
Kedi Tüyü	111(%34,5)	41(%38,7)	152(%35,3)	0,466
Ev Tozu Akarı	233(%71,7)	83(%78,3)	316(%73,3)	0,226

Tablo 4. Alerjen varlığının uyruk ve cinsiyete göre dağılımı

	Uyruk		Toplam n(%)	P değeri
	TC. n(%)	Mülteci n(%)		
Mantar Karışımı				
Kadın	48(38,1)	78(61,9)	126(38,8)	0,003
Erkek	17(21,8)	10(35,7)	27(25,5)	0,117
Ot Karışımı				
Kadın	89(48,6)	94(51,4)	183(56,3)	0,441
Erkek	41(8,8)	11(21,2)	52(49,1)	0,162
Yabani ot				
Kadın	64(41,0)	47(27,8)	111(34,2)	0,008
Erkek	24(30,8)	17(60,7)	41(38,7)	0,005
Ağaç Karışımı				
Kadın	49(31,4)	48(28,4)	97(29,8)	0,319
Erkek	23(29,5)	7(25,0)	30(28,3)	0,414
Kedi Tüyü				
Kadın	61(39,1)	50(29,6)	111(34,2)	0,045
Erkek	28(35,9)	13(46,4)	41(38,7)	0,224
Ev Tozu Akarı				
Kadın	106(67,9)	127(75,1)	233(71,7)	0,094
Erkek	61(78,2)	22(78,6)	83(78,3)	0,598

Suriyeli mülteci kadınların %61,9'u ile T.C. vatandaşı kadınların %38,1'inin mantar karışımına alerjisi olduğu saptanmıştır. Suriyeli mülteci ve T.C. vatandaşı kadın cinsiyet ile mantar karışım duyarlılığı arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Katılımcıların cinsiyetlerine göre yabancı ot

alerjen dağılımları incelendiğinde; T.C. vatandaşı kadınların %41'inin, Suriyeli mülteci kadınların %27,8'nin yabancı ota alerjisi olduğu, Suriyeli mülteci ve T.C. vatandaşı kadın cinsiyet ile yabancı ot duyarlılığı arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yabancı ot duyarlılığının erkek cinsiyet arasındaki dağılımı incelendiğinde Suriyeli mülteci erkeklerin %60,7'sinin ve T.C. vatandaşı erkeklerin %30,8'inin yabancı ot duyarlılığının olduğu belirlenmiştir. Suriyeli mülteci ve T.C. vatandaşı erkek cinsiyet ile yabancı ot duyarlılığı arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Katılımcıların cinsiyetlerine göre kedi tüyü alerjen dağılımları incelendiğinde; T.C. vatandaşı kadınların %39,1'inin, Suriyeli mülteci kadınların %29,6'sının kedi tüyü alerjisi olduğu, Suriyeli mülteci ve T.C. vatandaşı kadın cinsiyet ile kedi tüyü alerjen duyarlılığı arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda atopik astım tanılı 197'si (%45,7) Suriyeli mülteciler olmak üzere toplam 431 hastaya DPT yapıldı. Kadın cinsiyet 325 kişi (%75,4) idi. Yaş grubu dağılımı 17-56 yaş arasında değişmekte olup ortalama 30,55 ±10,13'tür. Hem T.C. vatandaşı hem de mültecilerde en çok görülen alerjen ev tozu akarıdır. Uyuşma göre mantar karışımı (p<0,001), hamam böceği (p<0,05) ve tahıl karışımı (p<0,05) grupları arasında anlamlı fark izlendi. Cinsiyete göre bakıldığında mantar karışımı (p<0,05) ve hamam böceği (p<0,05) açısından anlamlı fark izlendi. Uyuşma göre cinsiyet grupları açısından T.C. vatandaşı kadınlarda yabancı ot (%41) ve kedi tüyü (%39,1), Suriyeli mülteci kadınlarda mantar karışımı (%61,9) Suriyeli mülteci erkeklerde yabancı ot (%60,7) duyarlılığının anlamlı düzeyde fazla olduğu izlendi.

Mültecilik ve göç modern zamanların hastalık ya da ölümle sonuçlanabilecek acil koşullarından biridir. Ortadoğu'da yerinden edilme kentsel bir fenomendir ve yerinden edilmiş insanlar kamplarda yaşarken çoğunluğu yoksul yerleşim alanlarında barınmaktadır (7, 8). Bu durum barınak eksikliği, yetersiz beslenme, yetersiz hijyen, dil-iletişim problemleri ve sağlık hizmetlerine yetersiz erişim gibi sağlık sorunlarının artmasını beraberinde getirmektedir. Bu durum aynı zamanda yaşam kalitesinin azalması ve bakım maliyetleri yönünden de önem arz eder. Çıtl ve arkadaşlarının göçler ve enfeksiyon hastalıkları üzerine yazdıkları bir derlemede mültecilerde solunum yolu hastalıklarının sık görüldüğü ve altı ölümden birinden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (8, 9). Mültecilerin kaldığı kamp doğa ile iç içe, kentleşmeden uzak kendine has değişkenlerin olduğu bir yaşam alanı olması nedeniyle bu çalışma alerjen pozitifliği yönüyle literatüre katkı sunacaktır.

Kanada'da Ahmed ve arkadaşları tarafından 623 astımlı hasta ile yapılan çalışmada kedi epitel (%53,1), ev tozu akarı (%50,3) ve ot karışımına (%39,2) (10) bağlı alerjilerin sık olduğu gözlemlendi. Çin'de yapılan bir çalışmada en sık ev

tozu akarına (%71,1), İran'da Farrokhi ve arkadaşları tarafından 176 hasta ile yapılan çalışmada en sık ev tozu akarına (%90,5) (11) bağlı alerji bulunduğu bildirilmiştir. Ülkemizde Bayram ve arkadaşları 1627 hasta (en az bir alerjen pozitifliği gösteren 528 hasta) ile komşu şehir Gaziantep'te yaptıkları çalışmada en sık ot karışımına (%41,8), ikinci sırada hamam böceğine (%32,9), üçüncü sırada ev tozu akarına (%32,7) (12), Koç ve arkadaşları 146 hasta ile aynı şehrin farklı ilçesinde yaptıkları çalışmada en sık hamam böceğine (%56,8), ikinci sırada tahıl karışımına (%53,3) üçüncü sırada ot karışımına (%36,5) (13) alerji pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise en sık ev tozu akarına (%73,3), ikinci sırada ot karışımına (%54,5), üçüncü sırada ise mantar karışımına (%35,5) alerji pozitifliği olduğu tespit edildi. Uyuğu göre, Suriyeli mültecilerde sırayla ev tozu akarı, ot karışımı ve mantar karışımına alerji pozitifliği söz konusu iken T.C. vatandaşlarında ilk üç sıralama ev tozu akarı, ot karışımı ve tahıl karışımı şeklindedir. İsveç (14), Kanada (15), Filistin (16) ve Türkiye'de (17), astımı olan göçmen ve mülteciler için yapılan yayınlarda dezavantajlı grup olarak tanımlama yapılmıştır. Nemli ortam, konut koşulları, hamam böceklerinin varlığı, kentsel yaşam, çevresel maruziyetler, sağlık eşitsizliği gibi etmenler göçmen ailelerde astım yönünden risk teşkil etmekte iken, göçmen ailelerin doğan çocuklarında erken maruziyet nedeniyle daha çok astım ve atopi görüldüğü bildirilmiştir. Kamplarda yaşayan mültecilerde kent merkezlerinden uzak olması nedeniyle daha az astım ve atopi görülmesi beklenirken özellikle çocuklarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (16). Türkiye'de Suriye sınırında bulunan ve mültecilerin yaşadığı çadır kampta Kurtuluş ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada Suriyeli mülteciler arasında astımın %18,7 ile en sık görülen solunum yolu hastalığı olduğu bildirilmiştir (17). Çalışmamızda katılımcıların uyruklarına göre alerjen varlığı karşılaştırıldığında, mantar karışımına ($p<0,001$), tahıl karışımına ($p<0,05$) ve hamam böceğine ($p<0,05$) alerjen pozitifliği gösterilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir.

Yetişkinlerde mantar duyarlılığı olması ciddi astım ile ilişkilidir. Çocuklarda bu durum daha şiddetli astım ile ilişkilidir (18). Hamam böceği genellikle sosyoekonomik düzeyi düşük topluluklarda görülür. Hamam böceği güçlü alerjenler üretir ve dışkısı IgE seviyesini yükseltir. Ev tozu akarı ile hamam böceği birlikteliği sıktır. Benzer şekilde ısı, nem ve sosyoekonomik düzey ile ilişkilidir (19). En önemli kaynağı dermatophagoides cinsi akarlarıdır. Aktif akarlar ortamda 6-11 gün canlı kalabilirler (10,20). Çalışmamızda ev tozu akarı mültecilerde %75,6, T.C. vatandaşlarında %71,4 olmak üzere toplamda %73,3 ve hamam böceği ise mültecilerde %20,3, T.C. vatandaşlarında %10,3 olmak üzere toplamda %14,8 alerjen pozitifliği bulunmuştur. İsveç'te yapılan bir çalışmada atopik astımlı göçmenler ile yerli halk arasında cinsiyet yönünden fark bulunmadığı bildirilmiştir (21). Kanada'da yapılan başka bir çalışmada ise

cinsiyet ile alerjen pozitifliği karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu (10). Koç ve arkadaşları tahıl karışımına karşı kadın cinsiyet hakimiyetini bildirmişlerdir. Çalışmamızda cinsiyete göre mantar karışımına ($p<0,05$) ve hamam böceğine ($p<0,05$) alerjen pozitifliği gösterilmiş ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir. Mülteci kadınların ortak çamaşırhane kullanması, çamaşır kurutma alan kısıtlılığı, çadır içinde serinlemek için sulu klima kullanılması ve erkeklere göre çadır içinde daha fazla zaman geçirmeleri mantar ve hamam böceği alerjen pozitifliğini açıklamaktadır. Uyuğu göre cinsiyet grupları arasında Suriyeli mülteci kadınlarda mantar karışımı (%61,9) anlamlı düzeyde duyarlı olduğu saptandı.

Astımlılarda kadın cinsiyet ön plandadır. Bu durum bölge insanının tarımla uğraşması, tarımsal araziler ve yaşam alanları iç içe bulunması ile açıklanabilir. Yozgat'ta yapılan bir çalışmada tahıl (buğday) polen duyarlılığı %18,4 olarak bildirilmiştir (22). Tarımsal arazilerin çok olduğu Şanlıurfa'da yapılan bir çalışmada tahıl (buğday) polen duyarlılığı %53,3 olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda ise tahıl karışımına mültecilerde %28,4 ve T.C. vatandaşlarında %40,2 olmak üzere toplamda %34,8 oranda alerji pozitifliği ile bulunmuştur.

Bölgemizde yapılan bir çalışmada kedi, köpek gibi evcil hayvan sahipliği batıdaki gibi yaygın olmasa da alerji pozitifliği bildirilmiştir. Kedisi olmayan evlerin %30'unda kedi alerjisi olduğu bildirilmiştir (23). Koç ve arkadaşları kedi epiteline alerji pozitifliğini %15,1 olarak bildirmişlerdir (13). Bizim çalışmamızda, çevrede sahipsiz sokak hayvanlarının olması nedeniyle kedi beslemeyenler de dahil, mültecilerde %32, T.C. vatandaşlarında %38 olmak üzere toplamda %35,3 oranında kedi epiteline alerji pozitifliği saptandı. Uyuğu göre T.C. vatandaşı kadınların kedi tüyüne (%39,1) anlamlı düzeyde duyarlı olduğu saptandı.

Alerjenler sıklığına, yaşanan ve çalışılan coğrafik bölge, iklim türüne ve sosyoekonomik koşullara göre değişen sıklıkta alerjik hastalara etki edebilir. Çalışmamızda uyuğu göre gruplarda farklılık bulduk.

Sonuç olarak; Göç ve mülteçilik durumlarında alerjik astım önemli bir sağlık sorunudur. T.C. vatandaşı ve mültecilerde en sık alerjen pozitifliği ev tozu akarında görülmektedir. Suriyeli mültecilerde sırayla ev tozu akarı, ot karışımı ve mantar karışımı şeklindedir. T.C. vatandaşı kadınların yabancı ot ve kedi tüyü duyarlılığının, Suriyeli mülteci kadınların mantar karışımı ve Suriyeli mülteci erkeklerin yabancı ot duyarlılığının daha fazla olduğu saptandı. Bu çalışma T.C. vatandaşları ile Suriyeli mültecilerde alerjen varlığını karşılaştıran bir çalışma olmasıyla literatüre katkı sunacaktır.


Etik Onam: Bu çalışma için Harran Üniversitesi girişimsel olmayan etik kuruldan 06.04.2017 tarihli ve 17/04/23 no'lu kararı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Boulet LP, Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Becker A, Bruselle, et al. The revised 2019. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019.
2. Yıldız F, Oğuzülgen IK, Dursun B, Mungan D, Gemicioğlu B, Yorgancıoğlu A, et al. Turkish Thoracic Society asthma management and prevention guideline: key points. *Tuber Toraks* 2011;59(3):291-311
3. Arruda LK, Barbosa MC, Santos AB, Moreno AS, Chapman MD, Pomes A. Recombinant allergens for diagnosis of cockroach allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:1-11.
4. Kalyoncu F, Çöplü L, Selçuk ZT, Emri AŞ, Kolaçan B, Kocabaş A, et al. Survey of the allergic status of patients with bronchial asthma in Turkey: a multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.
5. Frati F, Incorvaia C, Cavaliere C, Di Cara G, Marcucci F, Esposito S, Masieri S. The skin prick test. *J Biol Regul Homeost Agents* 2018;32(1 Suppl. 1):19-24.
6. <http://www.ceylanpinar.gov.tr/> Erişim Tarihi: 25 Aralık 2018.
7. Mowafi H. Conflict, displacement and health in the Middle East. *Glob Public Health* 2011;6:5 472-87.
8. Peltokorpi V. Intercultural communication in foregien, subsidiaries, the influence Expatriates language and cultural competencies. *SJM* 2010;26:2 176-88.
9. Çıtıl R, Eğri M. Migration and Infectious Diseases. *Türkiye Klinikleri J Public Health-Special Topics* 2017;3:1 14-21.
10. Ahmed H, Ospina MB, Sideri K, Vliagoffis H. Retrospective analysis of aeroallergen's sensitization patterns in Edmonton, Canada. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;13:15:6.
11. Farrokhi S, Gheybi MK, Movahed A, Tahmasebi R, Iranpour D, Fatemi A, et al. Common aeroallergens in patients with asthma and allergic rhinitis living in southwestern part of iran: based on skin prick test reactivity. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014;14:133-8.
12. Bayram N, Uyar M, Elbek O, Dikensoy Ö, Ayeten F. Allergy skin test results of an outpatient pulmonary clinic in Gaziantep. *Gaziantep Med J* 2013;19:152-4.
13. Koç İ, Doğan Y, Doğan S, Karataş ZA., Skin prick test results of atopic asthmatic subjects in a chest disease clinic in Sanliurfa, *Dicle Medical Journal*, 2015;42(2): 166-9
14. Oudin A, Richter JC, Taj T, Al-nahar L, Jakobson K. Poor housing conditions in association with child health in a disadvantaged immigrant population: a cross-sectional study in Rosengård, Malmö, Sweden. *BMJ Open* 2016;6:007979.
15. Radhakrishnan D, Guttman A, To T, Reisman JJ, Knight BD, Moiverian N, Manuel DG, et al. Generational Patterns of Asthma Incidence among Immigrants to Canada over Two Decades. A Population-based Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(2):248-257.
16. El-Sharif N, Abdeen Z, Qasrawiz R, Moens G, Nemery B. Asthma prevalence in children living in villages, cities and refugee camps in Palestine. *Eur Respir J* 2002;19: 1026-1034
17. Kurtuluş Ş, Sak ZHA, Can R. Chest Diseases in Refugees Living in a Tent Camp and in Turkish Citizens Living in the District: Ceylanpinar Experience. *Turk Thorac J.* 2018;19(3):117-121.
18. Gupta A, Singh M, Chakrabarti A, Mathew JL, Rawat A. Correlation between fungal sensitisation in childhood persistent asthma and disease severity. *Mycoses.* 2018;61(3):195-200.
19. Jeong KY, Son M, Lee JH, Hong CS, Park JW. Allergenic characterization of a novel allergen, homologous to chymotrypsin, from german cockroach. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7(3):283-9.
20. Mahesh P, Kummeling I, Amrutha D, Vedanthan P. Effect of area of residence on patterns of aeroallergen sensitization in atopic patients. *Am J Rhinol Allergy.* 2010.;24(5):98-103.
21. Kalyoncu AF, Stalenheim G., Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy.* 1992;47:277-80.
22. Çölgeçen E, Özyurt K, İntepe YS, Gencer, ZK, Özkırış M, Ede G, Karaçavuş S. Skin prick test results in patients with atopic symptoms in Yozgat district. *JCEI* 2014;5: 64-8.
23. Custovic A, Taggart SC, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1164-8.

Dış Kulak Yolunda Yabancı Cisim Olan Vakaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients with External Auditory Canal Foreign Bodies

Buğra Subaşı¹ 

1 Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kütahya, Türkiye

Öz.

Amaç: Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülen dış kulak yolu yabancı cisimleri sık görülen kulak burun boğaz (KBB) acillerindedir. Yabancı cisme bağlı ve yabancı cismin çıkarılmaya çalışılması sırasında ciddi komplikasyonlar görülebilir. Dış kulak yolunda yabancı cisim olan olgularda yabancı cisim tipleri, komplikasyonları, tedavi yaklaşımları incelendi.

Materyal ve metod: Kasım 2016 ve Ağustos 2019 yılları arasında Sakarya Hendek Devlet Hastanesinde kulakta yabancı cisim nedeni tanı konulan 186 hasta retrospektif olarak incelendi. Yabancı cismin tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, hasta şikayetleri, yabancı cismin hangi tarafta sık görüldüğü, komplikasyonlar, tedavi yöntemleri kaydedildi.

Bulgular: 186 kişinin (116 erkek, 70 kadın; ortalama yaş: 36,7 yıl; dağılım: 9ay- 87 yıl) dış kulak yolunda yabancı cisim tespit edildi. 91 olguda (%48.9) sağ kulakta, 87 olguda (%46.8) sol kulakta, 8 olguda (%4,3) her iki kulakta yabancı cisim izlendi. 6 (%3,2) olguda tek kulakta birden fazla yabancı cisim izlendi. Hastaların 54'ü (%29) 16 yaş altı çocuk, 132'si (%71) erişkindi. Çocuklarda en sık boncuk (%25,9), erişkinlerde en sık pamuk (%25) izlendi. 179 hastadan poliklinik şartlarında anestezi kullanmadan yabancı cisim çıkartılırken, 7 (%3,8) hastada genel anesteziyle yabancı cisim çıkarıldı.

Sonuç: Dış kulak yolu yabancı cisimleri komplikasyonlardan kaçınmak için uygun aletler kullanarak tecrübeli KBB hekimlerince otoskop ya da mikroskop yardımı ile iyi görüş sağlanarak dikkatlice çıkartılmalıdır. Dış kulak yolunda yabancı cisim şikayetiyle gelen hastaların her iki kulağı dikkatlice muayene edilmeli yabancı cisim çıkarıldıktan sonra da olası başka bir yabancı cisim ya da komplikasyon varlığı açısından tekrar dış kulak yolu ve timpanik membran değerlendirilmelidir. Dış kulak yolu yabancı cisimleri hakkında halk bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Yabancı cisim, Dış kulak yolu

Abstract

Background: External auditory canal foreign bodies, which are seen both in children and adults, are common otolaryngology emergencies. Serious complications may occur when trying to remove the foreign body and because of foreign body. To investigate the types of foreign bodies, complication rates, treatment protocols of patients with external auditory canal foreign bodies.

Materials and Methods: 186 patients who were diagnosed with foreign bodies in the external auditory canal were analyzed retrospectively between November 2016 and August 2019 in Sakarya Hendek State Hospital. Types of foreign bodies, age, gender, clinical symptoms, side of presentation, complications, treatment protocols were recorded.

Results: We detected 186 patients (116 males,70 females; mean age:36.7 years; range 9 month to 87 years) with external auditory canal foreign bodies. Foreign bodies were detected in right ear in 91 patients (%48.9), and in left ear in 87 patients (%46.8). 8 patients (%4.3) had bilateral foreign bodies and 6 patients (%3.2) had at least two foreign bodies in the same external auditory canal. 54 (%29) patients were children under 16 years of age, 132 (%71) were adults. Beads (%25.9) were the most common foreign bodies in children, cotton (%25) were the most common in adults. Foreign bodies were removed without use of any anesthetic agents in 179 patients but in 7 (%3,8) patients they were removed under general anesthesia.

Conclusion: Foreign bodies should be removed carefully under good vision using an otoscope or under the microscope by experienced otorhinolaryngologists to prevent complications. Both ears of the patients coming with the complaint of foreign body in external auditory canal should be examined carefully and after the foreign body is removed, the external auditory canal and the tympanic membrane should be evaluated again for the presence of another foreign body or any complication. The public should be informed about external auditory canal foreign bodies.

Key words: Foreign body, External auditory canal

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Buğra Subaşı

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma
Hastanesi
Kulak Burun Boğaz Kliniği,
Kütahya, Türkiye

Tel: 0505 637 44 08

Fax: 0 (274) 265 22 85

Email: drbugrasubasi@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:

08.01.2020

Kabul tarihi / Accepted:

11.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.672395

Giriş

Yabancı cisimler KBB acillerinin % 11'ini oluşturmaktadır. KBB konsültasyonlarının önemli sebeplerinden biri olan yabancı cisimler en sık kulakta izlenmekle beraber burun boşluğu ve orofarenkste de izlenebilmektedirler (1). Çocuklar buldukları nesnelere ağız, burun ve kulaklarına sokma eğilimindedirler bu nedenle yabancı cisimler çocuklarda erişkinlerden daha sık izlenmektedir (2). Dış kulak yolu yabancı cisimleri erişkinlerde özellikle kulağı temizlemek için kullandıkları cisimlerin kulak yolunda kalması, çocuklarda ise merak nedeni yabancı cisimleri kulaklarına sokmaları nedeniyle olmaktadır. Hastalar kulakta ağrı, tıkanıklık, çınlama, kanama, işitme kaybı gibi sebeplerle acil servislere ya da polikliniklere başvurdukları gibi bu cisimler rutin muayene sırasında da rastlantısal olarak saptanabilmektedirler (3,4).

Materyal ve Metod

Kasım 2016 ve Ağustos 2019 yılları arasında Sakarya Hendek Devlet Hastanesi KBB kliniğinde dış kulak yolunda yabancı cisim tespit edilen 186 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, hasta şikayetleri, yabancı cismin tipi, hangi tarafta sık görüldüğü, komplikasyonlar, tanı tedavi yöntemleri kaydedildi. Tüm hastaların her iki kulağı da otoskop ile muayene edildi. Bazı hastalarda ek olarak mikroskopik ve teleskopik incelemeler yapıldı. Yabancı cisim çıkarıldıktan sonra olası komplikasyonlar açısından tekrar dış kulak yolu ve timpanik membranlar dikkatlice değerlendirildi. Kronik kulak hastalığı olanlar, konjenital kulak hastalığı olanlar, kulak cerrahisi geçirenler çalışma dışı bırakıldı. Şikayet olmaksızın rutin muayene sırasında rastlantısal olarak tespit edilen yabancı cisimler çalışmaya dahil edildi. Kulağına yabancı cisim girdiğinden şüphelenip muayene olan ancak otoskopik muayenesinde yabancı cisim izlenmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yabancı cisimler otoskop ya da mikroskop ile görüş sağlanarak alligatör forceps, buşon küreti, irrigasyon, aspiratör ile çıkarıldı. Çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no:2020/01-16, tarih:02.01.2020).

Bulgular

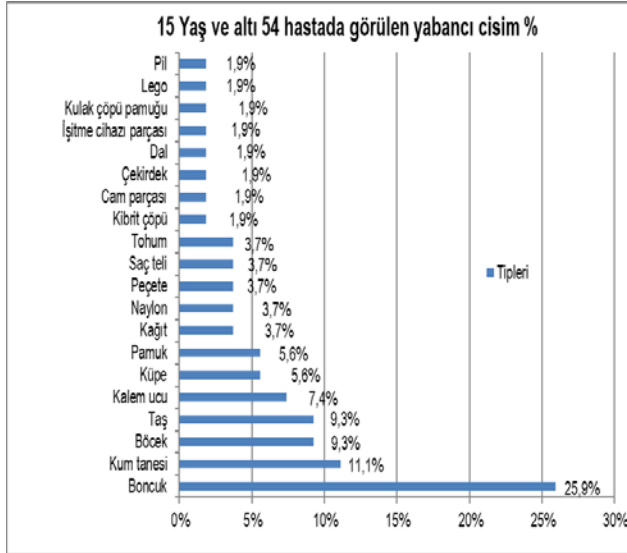
Dış kulak yolu yabancı cisimi tespit edilen 186 hastanın en küçüğü 9 aylık en büyüğü 87 yaşında ortalama yaş 36.7 yıl idi. Hastaların 116'sı (%62.4) erkek, 70'i (%37.6) bayandı. Yabancı cisim 91 olguda (%48.9) sağ kulakta, 87 olguda (%46.8) sol kulakta, 8 olguda (%4.3) her iki kulakta izlendi. 6 olguda (%3.2) tek kulakta birden fazla yabancı cisim izlendi. Çocuklarda en sık boncuk (%25,9), erişkinlerde en sık pamuk (%25) tespit edildi. Hastalar kulakta tıkanıklık, ağrı, akıntı, uğultu, işitme azlığı, kaşıntı gibi şikayetlerle başvursalar da hastaların çoğunda yabancı cisim rastlantısal olarak tespit edildi. Bazı çocuk hastalarda şikayet ol-

maksızın ailelerin dış kulak yolunda yabancı cisim görmeleleriyle yabancı cisimler tespit edilmiştir. Erişkin hastalarda en sık şikayet kulakta tıkanıklık hissiydi.

Tablo 1. Yaş gruplarına göre çıkarılan yabancı cisimlere ilişkin dağılımlar

Yabancı cisim tipleri	0-15 yaş hasta sayısı	16-90 yaş hasta sayısı
Boncuk	13	
Boncuk + Tohum tek taraflı	1	
Böcek	5	15
Cam parçası	1	
Çekirdek	1	
İnşaat köpüğü		1
İşitme cihazı parçası	1	2
Kağıt	1	
Kağıt+Küpe tek taraflı	1	
Kalem ucu	3	1
Karpuz çekirdeği		1
Kibrit çöpü	1	1
Kulak çöpü pamuğu	1	15
Kulak damlası kapağı		1
Kulak tıkacı		2
Kulaklık ucu		1
Kum tanesi	3	11
Kum tanesi İki taraflı	3	3
Kum+Saç İki taraflı		1
Kuru dal parçası		3
Pamuk+Kalemucu+Dal parçası tek taraflı	1	
Küpe	2	
Lego	1	
Naylon	2	
Ot		24
Pamuk	1	30
Pamuk İki taraflı		1
Pamuk+Pamuk tek taraflı		1
Pamuk+Peçete tek taraflı		1
Pamuk+Sarımsak tek taraflı	1	
Peçete	2	3
Pil	1	
Saç teli	2	7
Sarımsak		1
Taş	5	2
Tesbih tanesi		1
Tohum	1	3
Toplam	54	132
Genel Toplam	186	

7 (%3,8) hastada yabancı cisimler ameliyathane şartlarında genel anestezi ile mikroskop kullanılarak çıkarılmıştır. 179 (%96.2) vakada yabancı cisimler poliklinik şartlarında otoskop ile görüş sağlanarak alligatör forceps, buşon küreti, irrigasyon ya da aspiratör yardımıyla çıkarılmıştır. Yabancı cisme bağlı 4 (%2.2) hastada otitis eksterna, 1 (%0.5) hastada yabancı cisim başka bir merkezde çıkarılmaya çalışıldığı için dış kulak yolunda laserasyon mevcuttu. Postoperatif hiç bir hastada komplikasyon izlenmedi. Tüm hastaların timpanik membranları intakttı.



Şekil 1. 15 yaş ve altı dış kulak yoluna kaçan cisimlerin dağılımı



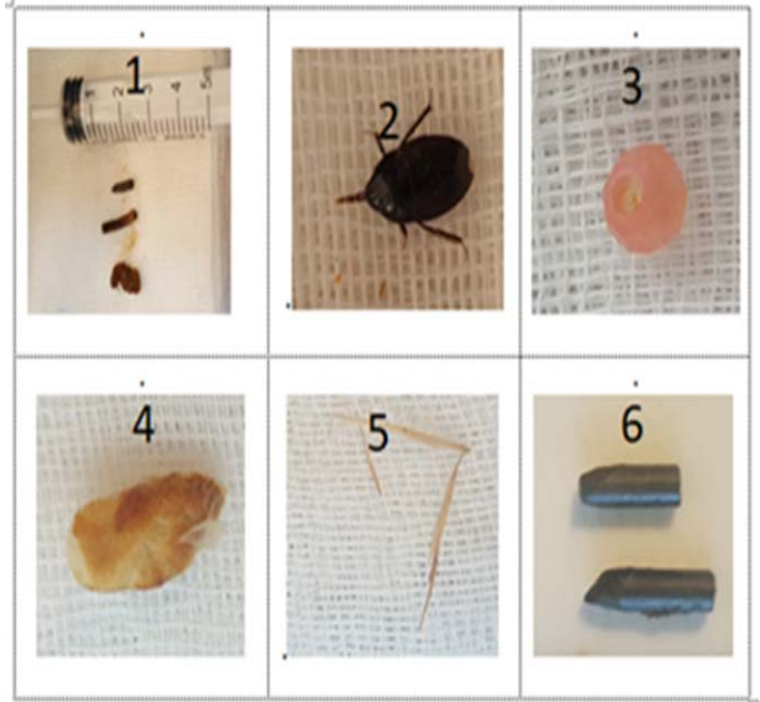
Şekil 2. 16 yaş ve üstü dış kulak yoluna kaçan cisimlerin dağılımı

Tartışma

Dış kulak yolu yabancı cisimleri organik-inorganik, canlı-cansız, higroskopik olan- higroskopik olmayan, madeni olan-madeni olmayan, düzenli-düzensiz, yumuşak-sert diye sınıflandırılabilirler (5). Yabancı cismin çıkarılma şekli yabancı cisimlerin bu fiziksel özelliklerine, yabancı cismin dış kulak yolu ya da orta kulak yerleşimine, hastanın uyumuna bağlıdır. Yabancı cisim tipleri erişkinler ve çocuklarda farklılıklar göstermektedir. (3)

İlhan ve ark. (6) yaptıkları çalışmada erişkinlerde en sık böcekler, kulak çöpü pamuğu, çocuklarda ise tohum, boncuk, plastik oyuncak parçaları saptamışlardır. Gül ve ark. (7) çocuklarda en sık boncuk ve böcek, erişkin hastalarda en sık böcek tespit etmişlerdir. Schulze ve ark. (5) yaptığı çalışmada çocuklarda boncuk, mısır taneleri ve kağıt parçaları en sık görülen yabancı cisimlerdir. Yegin ve ark. (8) 0-6 yaş grubunda en sık boncuk ve plastik oyuncak parçaları, 7-15

yaş grubunda kesici delici aletler, boncuk, kulak çöpü pamuğu, 16 yaş üstü grupta ise en sık kulak çöpü pamuğu tespit etmişlerdir. Shingh ve ark. (9) dış kulak yolunda en sık tohum, tahıl, bitki, plastik, oyuncak parçaları, pamuk, kağıt parçalarına rastlamışlardır. Al-Juboori. (10) yaptığı çalışmada dış kulak yolunda en fazla boncuk ve kulak çöpü tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda çocuklarda en sık boncuk, erişkin hastalarda en sık pamuk tespit edilmiştir. Yegin ve ark. (8) yaptığı çalışmada yabancı cisimler en sık sağ kulakta izlenmiş, 11 hastada her iki kulakta saptanmıştır. İlhan ve ark. (6) yabancı cisimlere her iki tarafta birbirine yakın oranda rastlamışlardır. Thompson ve ark. (3) her iki kulak arasında anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Olajide ve ark. (4) yaptıkları çalışmada sağ kulakta yabancı cisimlerin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yabancı cisimler 91 (%48.9) hastada sağ kulakta, 87 hastada (%46.8) sol kulakta tespit edilmiştir. Yabancı cisimler %2-14 oranında iki taraflı olabilir. Karşı kulaktaki yabancı cisim asemptomatik olabilir. Muhakkak diğer kulak da muayene edilmelidir (11). Bizim çalışmamızda 8 olguda (%4.3) her iki kulakta, 6 (%3.2) olguda tek kulakta birden fazla yabancı cisim izlendi. Da Silva ve ark. (1) cinsiyetler arasında yabancı cisim görülme sıklığında fark olmadığını belirtse de literatürde erkeklerin kadınlara oranla kulaklarına daha fazla yabancı cisim soktuğuna dair yayınlar mevcuttur (4,12,14). Bizim çalışmamızda erkek sayısı fazla olup hastaların 116'sı (%62.4) erkek, 70'i (%37.6) bayandı.



Şekil 3. Dış kulak yolundan çıkarılan bazı yabancı cisimler
1)Pamuk, kurşun kalem ucu, kuru dal parçası, 2)Böcek, 3)Boncuk, 4) Pamuk, 5)Ot, 6.)Kurşun kalem ucu

Literatürde çocuklarda yabancı cismin daha fazla görüldüğüne dair çok sayı da yayın bulunmaktadır (10,12,14). Bizim çalışmamızda erişkin hastalarda yabancı cisim daha çok izlendi. 186 hastanın 132'si erişkin 54'ü çocuktu.

Tedavide amaç komplikasyona yol açmadan poliklinikte ya da ameliyathanede uygun aletler kullanılarak cismin dış kulak yolundan çıkarılmasıdır. Hastanın uyum durumu, yabancı cismin yerleşim yeri, şekli ve tipi göz önüne alınarak ameliyathane ortamı, anestezi gerekip gerekmeyeceğine karar verilir. Aligatör forseps, aspiratör, küret, açılı hook, hartman forseps kullanarak ve irrigasyon yaparak yabancı cisimler çıkarılabilir. Kulak zarı perforasyonu varsa, disk pilleri ve sebze, fasulye gibi higroskopik cisimler mevcudiyetinde irrigasyon yapılmamalıdır (12). Yegin ve ark. (8) 15 olguda (%6.4) genel anesteziyle yabancı cisimleri çıkarmışlardır. Gül ve ark. (7) 158 hastanın 4'ünde sedasyon anestezi kullanmışlardır. Bu çalışmada 7 (%3,8) hastada yabancı cisimler ameliyathane şartlarında genel anestezi ile mikroskop kullanılarak çıkarılmıştır. Yedi hastanın hepsi çocuktu. İki tanesinde büyük, sivri kenarlı taş, 1 tanesinde şişmiş dış kulak yolunu tıkamış tohum tanesi, 2 tanesinde boncuk, 1 tanesinde zar üstü ölmüş böcek, bir diğerinde aynı dış kulak yolunda tohum ve boncuk mevcuttu. Hastalar hem ajiteydi hem de cisimlerin büyüklük ve şekilleri göz önüne alındığında komplikasyona yol açmamak için anestezi eşliğinde çıkarılmalarına karar verildi. Dış kulak yolu yabancı cisimlerine bağlı ve yabancı cisim çıkarılırken çeşitli komplikasyonlar olabilir. Ansley ve Cunningham. (13) yaptıkları çalışmada uygun alet eksikliği, uyumsuz çocuk hastayı sakinleştirecek personel yokluğu, ilk müdahalede yabancı cismin çıkmaması, dış kulak yolu ve ya kulak zarı yaralanması, dış kulak yoluna sıkışmış veya zar üstünde yabancı cisim olması, keskin kenarlı cisim, böcek, macun, pil mevcudiyeti gibi özel durumlarda hastaların KBB hekimine yönlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır. İlk müdahalede yabancı cismi çıkarmak önemlidir çünkü ilk müdahalede yabancı cisim çıkmazsa başarı oranı düşer komplikasyon oranları artar. Kanal abrazyonu, laserasyon, kanama, timpanik membran perforasyonu, kemikçik zincir hasarı ve işitme kaybı gibi komplikasyonlar görülebilir (5,10,14). Olajide ve ark. (4) yaptıkları çalışmada KBB hekimleri tarafından çıkarılan yabancı cisimlerde komplikasyon oranının daha düşük olduğunu tespit etmişler Singh ve ark. (9) komplikasyon oranının düşük olması, genel anestezi ihtiyacının azalması ve tedavi maliyetinin düşmesinden ötürü tüm dış kulak yolu yabancı cisimlerinin KBB hekimleri tarafından görülmesi gerektiğini ifade etmişlerdir. İlhan ve ark.(6) yaptıkları çalışmada yabancı cisim çıkarılması sırasında en sık komplikasyon olarak dış kulak yolu ve timpanik membran üzerinde yaralanma % 15.38, % 3.41 otitis eksterna, % 2.56 ile timpanik membran perforasyonu tespit etmişlerdir. Yegin ve ark. (8) yaptıkları çalışmada komplikasyon olarak en sık %12 oranında dış kulak yolu

ve timpanik membran abrazyonu ve %8.6 oranında timpanik membran perforasyonu saptamışlardır. Gül ve ark. (7) dış kulak yolu ve timpanik membranda laserasyon, eksternal otit ve timpanik membran perforasyonu tespit etmişlerdir. Yabancı cisme bağlı enfeksiyon %2-7 oranında izlenmekte olup neredeyse tamamı otitis eksterna şeklinde görülmektedir. Dış kulak yolu yabancı cisimleri nadiren otitis media, mastoidit, menenjit, beyin apsesi gibi enfeksiyonlara neden olabilir (15). Bizim çalışmamızda postoperatif herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Sadece 4 (%2.2) vakada yabancı cisim kaynaklı otitis eksterna ve bir hastada dış merkezde çıkarılmaya çalışıldığı için dış kulak yolunda laserasyon mevcuttu.

Dış kulak yolu yabancı cisimleri sık görülen KBB acillerinden olup komplikasyona yol açmaması için deneyimli KBB hekimleri tarafından uygun aletler kullanılarak otoskop ya da mikroskop yardımı ile çıkarılmalıdır. Hastaların her iki kulağı dikkatlice muayene edilmeli yabancı cisim çıkarıldıktan sonra da olası başka bir yabancı cisim ya da komplikasyon varlığı açısından tekrar dış kulak yolu ve timpanik membran değerlendirilmelidir. Erişkin hastalar pamuk ve kulak çöpü pamuğu kullanmamaları konusunda ayrıca çocuklara alınacak kıyafet ve oyuncakların boncuk, küçük parçacıklar içermemesi konusunda bilgilendirilmelidir. Kırsal kesimde yaşayanların kulaklarına ot ve böcek kaçabileceğini bilmeleri ve önlem almaları gerekmektedir. Deniz tatili yapan kişilerin kulaklarını kumdan korumaları ayrıca saç kesimi sırasında dışkulak yoluna küçük saç parçacıklarının kaçabileceği unutulmamalı ve tedbir alınmalıdır. Kulağına ağrıyı azaltmak amaçlı sarımsak sokup çıkaramayan iki hastamızda olduğu gibi internetten elde edilen ve kulaktan dolma geleneksel bilgilerle kulak içine tedavi amacıyla hiçbir yabancı cisim sokulmaması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Açıklamalar

Etik Onam: Çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no:2020/01-16, tarih:02.01.2020).

Kaynaklar

1. Da Silva BSR, Souza LO, Camera MG, Tamiso AGB, Castanheira LVR. Foreign Bodies in Otorhinolaryngology: A Study of 128 Cases. Intl Arch Otorhinolaryngol. 2009;13:394-9
2. Fritz S, Kelen GD, Sivertson KT. Foreign bodies of the external auditory canal. Emerg Med Clin North Am. 1987;5:183-92
3. Thompson SK, Wein RO, Dutcher PO. External auditory canal foreign body removal: management practices and outcomes. Laryngoscope. 2003;113:1912-5
4. Olajide TG, Olage FE, Arigbede OO. Management of foreign bodies in the ear: a retrospective review of 123 cases in Nigeria. Ear Nose Throat Journal. 2011;90:E16-9
5. Schulze SL, Kerschner J, Beste D. Pediatric external auditory canal foreign bodies: a review of 698 cases. Otolaryngol Head and Neck Surg. 2002;127:73-8
6. İlhan E, Memiş M, Ulucanlı S, Karadeniz D, Yaman H, Güçlü E. Dış

- Kulak Yolu Yabancı Cisimli 117 Hastanın Tanı Ve Tedavisi. KBB-Forum.2014;13:31-4
7. Gül A, Yıldırım H, Yılmaz B, Şengül E, Akdağ M, Özkan H, et al. Dış Kulak Yolunda Yabancı Cisim Tanılı 158 Olgunun Retrospektif Analizi. Kulak Burun Boğaz Uygulamaları. 2014;2:122-5
8. Yeğin Y, Çelik M, Olgun B, Şimşek B, Altıntaş A, Kayhan F. Dış kulak yolu yabancı cisim saptanan olguların değerlendirilmesi. Kocaeli- Medical J. 2017;6;1:45-51
9. Singh GB, Sidhu TS, Sharma A, Dhawan R, Jha SK, Singh N. Management of aural foreign body: an evaluative study in 738 consecutive cases. Am J Otolaryngol. 2007;28:87-90
10. Al-juboori AN. Aural foreign bodies: descriptive study of 224 patients in Al-fallujah general hospital, Iraq. International Journal of Otolaryngology. 2013;2013:401289
11. Bowles PF, Turrell C, Das P. Bialteral aural foreign bodies. Aust Fam Physician. 2016;45(4):200-1.
12. Tonga N L, Modu A, Dajam D. Aural foreign bodies encountered in a tertiary health facility Bingham University Teaching Hospital. Journal of Research & Method in Education.2019;9(4):59-62
13. Ansley JF, Cunningham MJ. Treatment of aural foreign bodies in children. Pediatrics. 1998;101(4):638-41.
14. Olajuyin O, Olatunya OS. Aural foreign body extraction in children: a double-edged sword. Pan African Medical Journal.2015; 20:186
15. Burke RT, Gatton B, Melville LD. Mastoiditis and meningitis complicating an aural foreign body. Pediatr Emerg Care. 2012;28(10):1070-1.

Şanlıurfa Popülasyonunda Maksiller Sinüs Septa Morfoloji ve İnsidansının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of The Maxillary Sinus Septa Morphology and It's Incidence in the Şanlıurfa Population

Halil İbrahim DURMUŞ¹ 

1 Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.B.D.

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı; maksiller sinüste septa görülme sıklığını, septa sayısını, konumunu ve septanın maksiller sinüste yönelimini bilgisayarlı tomografi ile tespit etmektir. Ayrıca, sinus septasının hasta ile ilgili faktörleri olan yaş, cinsiyet ve dentisyon tipi ile ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışma Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi hastanesine Ocak 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran hastalardan alınmış görüntüler incelenerek yapıldı. Çalışmada etik kurul onayı Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan HRU/20.09.08 sayılı kararı ile alınmıştır. Çalışma 500 adet baş boyun bölgesi bilgisayarlı tomografi görüntüsü değerlendirilerek gerçekleştirildi. Görüntüler incelenirken her hasta için, hastanın yaşı, cinsiyeti, hastanın dişli-kısmi dişli-tam dişsiz oluşu parametreleri kaydedildi. Septalar koronal, sagittal ve transversal olmak üzere sınıflandırıldı.

Bulgular: Toplam 500 adet bilgisayarlı tomografi görüntüsü incelendi. Bunların 446 tanesi dahil edilme kriterlerine uyduğundan çalışmaya dahil edildi. Böylece toplam 892 tane maksiller sinüs incelendi. İncelenen hastaların 198'i (%44,4) erkek ve 248'i (%55,6) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 33,4, en küçüğü 18, en büyüğü 79 yaşındaydı. Hastaların 248'i (%55,6) tam dişli, 168'i (%37,7) kısmi dişli ve 30'u (%6,7) tam dişsizdi. 135 (%30,2) hastada en az bir septum tespit edildi. Bu hastaların 126 'sında (%93,3) sadece bir septum görülürken, 9'unda (% 6.7) birden fazla septum görüldü. Hastalarda toplam 146 adet septum tespit edildi. Maksiller sinüs septası prevalansı ile hastaların yaşı ($p = 0.415$), cinsiyeti ($p = 0.443$) ve dentisyon tipi ($p = 0.078$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Maksiller sinüs septasının yönelim ve konumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.017$).

Sonuç: Bu çalışma sonucunda popülasyonun yaklaşık üçte birinde maksiller sinüs septası olduğu görüldü. Yapılacak implant cerrahilerinin üç boyutlu görüntülerle planlanması yaşanabilecek komplikasyonların azalmasını sağlamaktadır. Ayrıca üç boyutlu görüntülerin iki boyutlu görüntüye dayalı planlamaları değiştirebileceği görüldü. Ancak bu çalışma sonuçlarının yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç olduğu değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Maksiler sinüs, Dental implant, Maksiler sinüs septası

Abstract

Background: The purpose of this study is to determine the frequency, number, location and the orientation of the septa in the maxillary sinus by computed tomography. In addition, to evaluate the relationship of sinus septa with age, gender and type of dentition, which are patient related factors.

Materials and Methods: This retrospective study was done by examining the images taken from patients who applied to Harran University Faculty of Dentistry between January 2017 and January 2020. Ethics committee approval was obtained from Harran University Clinical Research Ethics Committee with the decision numbered HRU / 20.09.08. The study was carried out by evaluating the computed tomography images of 500 head and neck regions. While examining the images, the parameters of the patient's age, gender and status of the dentition (full dentition, partial dentition, or edentulous) were recorded. Septas were classified as coronal, sagittal and transversal.

Results: A total of 500 computed tomography images were examined. 446 of them were included in the study because they met the inclusion criteria. Thus, a total of 892 maxillary sinuses were examined. 198 (44.4%) of the patients examined were male and 248 (55.6%) were female. The average age of the patients was 33.4 years old, the youngest was 18 and the oldest was 79 years old. 248 patients (55.6%) were full dentition, 168 (37.7%) were partial dentition and 30 (6.7%) were edentulous. At least one septum was detected in 135 (30.2%) patients. 126 (93.3%) of these patients had only one septum, while 9 (6.7%) had more than one septum. A total of 146 septums were detected in the patients. No significant relation was found between the prevalence of maxillary sinus septa and the age ($p = 0.415$), gender ($p = 0.443$) and dentition type ($p = 0.078$) of the patients. A significant relation was found between the orientation and positions of the maxillary sinus septa ($p = 0.017$).

Conclusion: As a result of this study, it was observed that approximately one third of the population had a maxillary sinus septa. Planning implant surgeries with three-dimensional images reduces the possible complications. It was also seen that three-dimensional images could change the planning based on two-dimensional images. However, it was evaluated that the results of these study need to be confirmed by more comprehensive studies.

Key words: Maxillary sinus, Dental implant, Maxillary sinus septa

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr.Öğr. Üyesi Halil İbrahim DURMUŞ

Harran Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi Hamidiye Mah. Yenişehir
Kampüsü
Haliliye / Şanlıurfa / Türkiye

Tel: 0542669 27 02
Fax: 0 (274) 265 22 85
Email: durmushibrahim@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
08.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:
08.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.716450

Giriş

İmplantlar, son yıllarda kısmi ve total diş eksikliklerinin rehabilitasyonunda oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır(1).Maksilla posterior bölgedeki dişlerin kaybedilmesi ile osteoklastik aktivite artar ve alveolar sırt atrofiye olur. Vertikal yöndeki bu kemik kaybı maksillada implant planlamasını komplike hale getirir(2). Bu alanda kemik kalınlığını arttırmak için maksiller sinüs tabanının yükseltilmesine ihtiyaç duyulur (3,4). Maksiller sinüs anatomisi, özellikle de maksiller sinüs septasının oluşu,yapılan sinüs cerrahilerini etkilemektedir (5-7). Maksiller sinüs septası; kortikal kemiğin ince yapılarıdır. Arthur S. Underwood septayı şöyle tanımlamıştır: maksiller sinüs septası ince, kırılabilir ve orak şekilli kemik duvarlarıdır(8). Septa, sinüsü ikiye veya daha fazla bölmeye bölebilir (9,10). Maksiller sinüsün morfolojisi kişinin yaşından, dişlerinin anatomisinden ve diş eksikliklerinden etkilenebilir (11). Gelişimsel olarak septa, ikiye ayrılır: primer septa konjenital çeşitlilikten kaynaklanır ve yüzün gelişimi sırasında oluşur. Sekonder septa ise diş kaybı veya maksiller sinüs duvarlarının düzensiz havalanmasından kaynaklı daha sonra gelişebilir (9, 10, 12).

Yapılan çalışmalar; maksiller sinüs lift cerrahisinde maksiller septa varlığı ve Schneiderian membranı perforasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Çünkü Schneiderian membranı kemiğe sinüs septası boyunca çok daha sıkı bağlanmıştır (5,6). Bu bölgelere yapılacak İmplant uygulamalarının bilgisayarlı tomografi ile planlanması, septa varlığı durumunda olası komplikasyonlar tespit edilebilir ve bu riskler cerrahi sırasında ve sonrasında gözönüne alınabilir (7,13).

Bu çalışmanın amacı; maksiller sinüste septa görülme sıklığını, septa sayısını, konumunu ve septanın maksiller sinüste yönelimini bilgisayarlı tomografi ile tespit etmektir. Ayrıca, sinüs septasının hasta ile ilgili faktörleri olan yaş, cinsiyet ve dentisyon tipi ile ilişkisini değerlendirmektir.

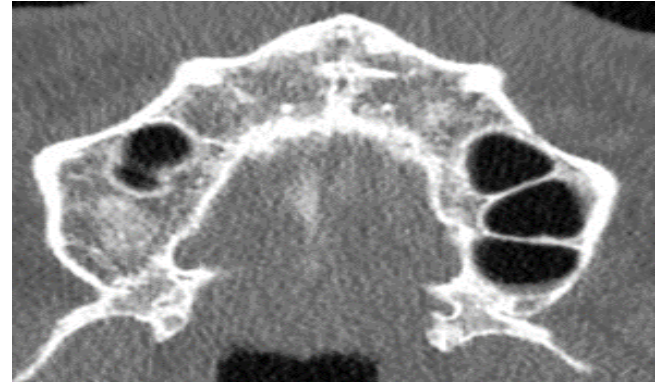
Materyal ve Metod

Bu retrospektif çalışma; Harran Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi hastanesine ocak 2017- ocak 2020 tarihleri arasında başvuran hastalardan alınmış görüntüler incelenerek yapılmıştır. Çalışmada etik kurul onayı Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 11/05/2020 tarih ve HRU/20.09.08 sayılı kararı ile alınmıştır. Hasta görüntüleri aksiyel, koronal ve saggital planlarda incelendi. Hasta görüntülerinin dahil edilme kriterleri şöyledir; 1) Her iki maksiller sinüste net bir şekilde incelenebiliyor olmalı. 2) Herhangi bir patoloji veya herhangi bir yabancı cisim olmamalı. 3) Daha önce maksiller sinüse yönelik herhangi bir cerrahi uygulanmamış olmalı.

Görüntüleme Ge's Revolution ct 256-slice scanner cihazı kullanılmıştır. Görüntüler 0.6 mm aksiyel, koronal ve saggital kesitlerle incelenmiştir.

Çalışma 500 adet baş boyun bölgesi bilgisayarlı tomografi

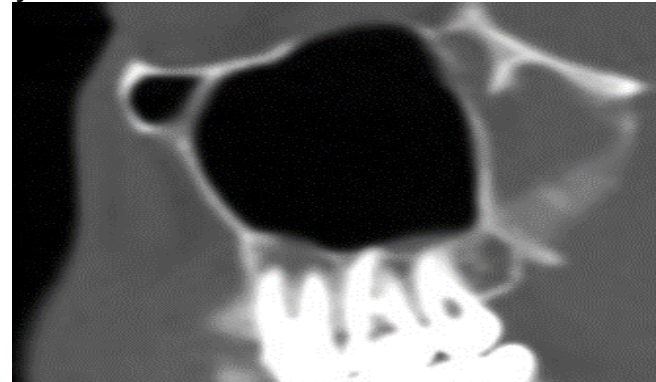
görüntüsü, değerlendirilerek gerçekleştirildi. Görüntüler incelenirken her hasta için, hastanın yaşı, cinsiyeti, hastanın dişli-kısmi dişli-tam dişsiz oluşu parametreleri kaydedildi. Septalar koronal, saggital ve transversal olmak üzere sınıflandırıldı (14)(Şekil 1a, 1b, 1c). Ayrıca septanın bulunduğu konuma göre; anterior (kanin dişin distalinden ikinci premolar dişin distaline), orta üçlü (birinci molar dişin mezyalinden ikinci molar dişin distaline), ve posterior (ikinci molar dişin distalinden maksiller sinüsün distal duvarına) olmak üzere 3 sınıfa ayrıldı.



Şekil 1.a



Şekil 1.b



Şekil 1.c

Şekil 1. Hastaların CT görüntüleri
1a) Septanın koronal yönelimi
1b) Septanın saggital yönelimi
1c) Septanın transversal yönelimi

Toplanan verilerin analizi, SPSS 20.0. istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. İlk önce tanımlayıcı istatistik uygulandı. Maksiller sinüs septasının hasta ile ilgili faktörleri olan yaş, cinsiyet ve dentisyon tipi ile ilişkisini değerlendirmek için Chi-square testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Toplam 500 adet bilgisayarlı tomografi görüntüsü incelendi. Bunların 446 tanesi dahil edilme kriterlerine uydugundan çalışmaya dahil edildi. Böylece toplam 892 tane maksiller sinüs incelendi. İncelenen hastaların 198'i (%44.4) erkek ve 248'i (%55.6) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 33.4, en küçüğü 18, en büyüğü 79 yaşındaydı. Hastaların 248'i (%55.6) tam dişli, 168'i (%37.7) kısmi dişli ve 30'u (%6.7) tam dişsizdi.

135 (%30.2) hastada en az bir septum tespit edildi. Bu hastaların 126'sında (%93.3) sadece bir septum görülürken, 9'unda (%6.7) birden fazla septum görüldü. Hastalarda toplam 146 adet septum tespit edildi. Maksiller sinüs septa prevelansı ile hastaların yaşı ($p = 0.415$), cinsiyeti ($p = 0.443$) ve dentisyon tipi ($p = 0.078$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

146 septanın 83 tanesi (%56.8) koronal, 35 tanesi (%24) sagittal ve 28 tanesi (%19.2) transversal yöneydi. Koronal olarak yönelenlerin 14 tanesi (%16.9) anteriorda, 45 tanesi (%54.2) orta üçlüde ve 24 tanesi (%28.9) posteriordaydı. Sagittal olarak yönelenlerin 16 tanesi (%45.7) anteriorda, 10 tanesi (%28.6) orta üçlüde ve 9 tanesi (%25.7) posteriordaydı. Transversal olarak yönelenlerin 9 tanesi (%32.1) anteriorda, 11 tanesi (%39.3) orta üçlüde ve 8 tanesi (%28.6) posteriordaydı. Septanın yönelim ve konumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.017$). Septanın yönelim ve konumları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tartışma

Maksiller sinüs bölgesine planlanan cerrahilerde, maksiller sinüsün anatomik oluşumlarının ve varyasyonlarının preoperative belirlenmesi oldukça önemlidir. Özellikle tomografilerle bu oluşumların üç boyutlu olarak değerlendirilmesi cerrahinin başarısını önemli ölçüde artırır ve oluşabilecek komplikasyonlar için önlem alınabilir. Çünkü maksiller sinüs içerisindeki anatomik veya patolojik oluşumlar deneyimli cerrahları bile oldukça zorlamaktadır (5-7).

Maksiller sinüs septası sinüs içerisinde kortikal kemikten oluşmuş, maksiller sinüsü iki veya daha fazla bölüme ayıran ve sinüsün kemik dayanıklılığını artıran ince bir duvardır. Maksiller sinüs septa varlığı, cerrahi sırasında Schneiderian membrane perforasyonuna bağlı akut veya kronik sinüzite veya yerleştirilen greftin rezorpsiyonuna neden olabilir (4).

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda maksiller sinüs septası insidansı, konumu ve yönelimi değişen oranlarda bildirilmiştir. Bu çalışmada 446 hastanın 135'inde (%30.2)

toplam 146 adet septum varlığı saptanmıştır. Bu oran, maksiller sinüs septum varlığına göre, Underwood'un %33,11 Neugebauer ve ark'ın %33,12 Rosano ve ark'ın %33,3,13 Köymen ve ark'ın %35,4,14 Qianveark'ın %36,2,15 Naitohve ark'ın %37,16 olarak bildirdiği sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (15-20).

Tablo 1. Maksiller sinüs septasının yönelim ve konumları

	KONUM					
	ANTERİOR		ORTA ÜÇLÜ		POSTERİOR	
	Adet	Yüzdellik	Adet	Yüzdellik	Adet	Yüzdellik
FORM						
KORONAL	14	16,9%	45	54,2%	24	28,9%
SAGİTAL	16	45,7%	10	28,6%	9	25,7%
TRANSVERSAL	9	32,1%	11	39,3%	8	28,6%

Yapılan farklı çalışmalarda maksiller sinüs insidansı ile hastaların yaşı ve cinsiyeti arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Ancak maksiller sinüs insidansı ile dentisyon tipi arasındaki ilişki açısından birbirinden farklı sonuçlar bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda maksiller sinüs septa insidansı, dişsiz hastalarda daha yüksek bulunmuşken, bazılarında kısmi dişli hastalarda daha yüksek bulunmuştur (21-24). Bazı çalışmalarda da maksiller sinüs septa insidansı ile dentisyon tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (25). Çalışmamızda maksiller sinüs insidansı ile hastaların yaşı ($p = 0.415$), cinsiyeti ($p = 0.443$) ve dentisyon tipi ($p = 0.078$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Maksiller sinüs septasının en yaygın bulunduğu konumu Underwood posterior olarak bildirmesine rağmen, Krennmair anterior olarak bildirmiştir (8, 21). Pommer ve arkadaşları sinüs septasının en yaygın bulunduğu konumu %54,6'lık oranla molar dişler bölgesi olan orta bölgede bulmuşlardır (26). Buna benzer olarak yaptığımız çalışmada, %45,2 ile maksiller sinüsün en yaygın septum lokalizasyonu orta bölgede bulunmuştur ve bunu sırasıyla %28,1 ile arka ve %26,7 ile ön bölge izlemiştir. Maksiller sinüs septasının yöneliminde farklı araştırmacılar farklı sınıflandırmalar kullanmışlardır. Çalışmamızda maksiller sinüsün yöneliminde A. Hungerbühler ve arkadaşlarının sınıflamasına benzer bir sınıflama kullandık (14). Septa yönelimi en çok %56,8 koronal ve sırasıyla %24 sagittal ve %19,2 transversal yöney izlemiştir. Septanın yönelim ve konumları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.017$).

Çalışmamızda; çalışmanın retrospektif olması, tek gözlemci tarafından taranması gibi bazı kısıtlayıcı faktörler bulunmaktaydı. Bu kısıtlamalara rağmen şu sonuçlar çıkarılabilir: 1) Maksiller sinüs septa prevelansı ile hastaların yaşı ($p = 0.415$), cinsiyeti ($p = 0.443$) ve dentisyon tipi ($p = 0.078$) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. 2) Maksiller sinüse yönelik herhangi bir cerrahi planlamasında, maksiller sinüs septa sayısı, morfolojisi, lokalizasyonu ve yönelimi komplikasyonları önlemede etkili olacaktır.

Bu çalışmanın sonucunda maksiller sinüs septasının po-

püstasyonun yaklaşık üçte birinde olduğu görüldü. Yapılacak implant cerrahilerinin üç boyutlu görüntülerle planlanması yaşanabilecek komplikasyonların azalmasını, hatta implant planlamasını iki boyutlu görüntüye göre değiştirebileceği görüldü. Ancak bu çalışma sonuçlarının yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç olduğu değerlendirildi.

Açıklamalar

Etik Onam: Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'dan 11/05/2020 tarih ve HRU/20.09.08 sayılı kararı ile alınmıştır

Kaynaklar

1. Tadinada A, Fung K, Thacker S, Mahdian M, Jadhav A, Schincaglia GP. Radiographic evaluation of the maxillary sinus prior to dental implant therapy: a comparison between two-dimensional and three-dimensional radiographic imaging. *Imaging Sci Dent* 2015; 45: 169-74.
2. Balshi TJ, Wolfinger GJ. Management of the posterior maxilla in the compromised patient: historical, current, and future perspectives. *Periodontol* 2000 2003; 33: 67-81.
3. Al-Dajani M. Recent trends in sinus lift surgery and their clinical implications. *Clin Implant Dent Relat Res* 2016;18:204-12.
4. Schwarz L, Schiebel V, Hof M, Ulm C, Watzek G, Pommer B. Risk factors of membrane perforation and postoperative complications in sinus floor elevation surgery: review of 407 augmentation procedures. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:1275-82.
5. Al-Dajani M. Incidence, risk factors, and complications of Schneiderian membrane perforation in sinus lift surgery: a meta analysis. *Implant Dent* 2016;25:409-15.
6. Toscano NJ, Holtzclaw D, Rosen PS. The effect of piezoelectric use on open sinus lift perforation: a retrospective evaluation of 56 consecutively treated cases from private practices. *J Periodontol*2010;81:167-71.
7. Becker ST, Terheyden H, Steinriede A, Behrens E, Springer I, Wiltfang J. Prospective observation of 41 perforations of the Schneiderian membrane during sinus floor elevation. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1285-9.
8. Underwood AS (1910) An inquiry into the anatomy and pathology of the maxillary sinus. *J Anat Physio* 144:354-369
9. Rancitelli D, Borgonovo AE, Cicciu M, ReD, Rizza F, Frigo AC, Maiorana C. Maxillary sinus septa and anatomic correlation with the Schneiderian membrane. *J Craniofac Surg* 2015;26:1394-8.
10. Maestre-Ferrin L, Galan-Gil S, Rubio-Serrano M, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Oltra D. Maxillary sinus septa: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:e3836.
11. Velasco-Torres M, Padiar-Molina M, Avila-Ortiz G, Garcia-Delgado R, O'Valle F, Catena A, Galindo-Moreno P. Maxillary sinus dimensions decrease as age and tooth loss increase. *Implant Dent* 2017;26:288-95.
12. Vinter I, Krmpotic-Nemanic J, Hat J, Jalsovec D. Does the alveolar process of the maxilla always disappear after tooth loss? *Laryngo rhinologie* 1993;72:605-7.
13. Greenberg AM. Digital Technologies for dental implant treatment planning and guided surgery. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27:319-40.
14. A. Hungerbühler, C. Rostetter, H.-T. Lübbers, M. Rucker, B. Stadlinger: Anatomical characteristics of maxillary sinus septa visualized by cone beam computed tomography. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019; 48: 382-387.
15. Underwood AS, Surgical considerations connect with the anatomy of the maxillary sinus. *Br Med J* 1909;15: 1.
16. Neugebauer J, Ritter L, Mischkowski RA, Dreiseidler T, Scheer P, Ketterle M, Rothamel D, Zöller JE. Evaluation of maxillary sinus anatomy by cone-beam CT prior to sinus floor elevation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25: 258-65.
17. Rosano G, Taschieri S, Gaudy JF, Lesmes D, Del Fabbro M Maxillary sinus septa: a cadaveric study. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1360-64.
18. Koymen R, Gocmen Mas N, Karacayli U, Ortakoglu K, Ozen T, Yazici AC. Anatomic evaluation of maxillary sinus septa: surgery and radiology. *Clin Anat* 2009;22:563-70.
19. Qian L, Tian XM, Zeng L, Gong Y, Wei B. Analysis of the Morphology of Maxillary Sinus Septa on Reconstructed Cone-Beam Computed Tomography Images. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74:729-37.
20. Naitoh M, Suenaga Y, Kondo S, Gotoh K, Aiji E. Assessment of maxillary sinus septa using cone-beam computed tomography: etiological consideration. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009;11: 52-8.
21. Krennmair G, Ulm CW, Lugmayr H, Solar P. The incidence, location, and height of maxillary sinus septa in the edentulous and dentate maxilla. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:667-671. discussion 671-662.
22. Schriber M, von Arx T, Sendi P, et al. Evaluating maxillary sinus septa using cone beam computed tomography: is there a difference in frequency and type between the dentate and edentulous posterior maxilla? *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017; 32(6): 1324-1332, doi: 10.11607/jomi.5854, indexed in Pubmed: 29140376.
23. Orhan K, Kusakci Seker B, Aksoy S, Bayindir H, Berberoğlu A, Seker E. Cone beam CT evaluation of maxillary sinus septa prevalence, height, location and morphology in children and an adult population. *Med Princ Pract* 2013;22(1):47-53
24. Ozeç I, Kılıç E, Müderris S. Maxillary sinus septa: Evaluation with computed tomography and Panoramic radiography. *Cumhuriyet Dental Journal* 2008;11:82-86
25. N. Dedeoğlu, O. Altun. Evaluation of maxillary sinus anatomical variations and pathologies in elderly, young, posterior dentate and edentulous patient groups with cone-beam computed tomography *Folia Morphol.* Vol. 78, No. 3, pp. 595-599 DOI: 10.5603/FM.a2019.0013
26. Pommer B, Ulm C, Lorenzoni M, Palmer R, Watzek G, Zechner W. Prevalence, location and morphology of maxillary sinus septa: systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2012;39:769-773.

Kalp Hızı Değişkenliği, Müteakip Gece Uyku Parametreleri ve Kortizol Uyanma Yanıtı ile İlişkili Değildi

Heart Rate Variability was not Associated with Subsequent Night Sleep Parameters and Cortisol Awakening Response

Cihat UÇAR¹ , Tuba ÖZGÖÇER² , Sedat YILDIZ³ 

1 Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

3 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Öz.

Amaç: Uyku bozukluğu ve uyku düzeninin değişmesi hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA) ve otonom sinir sistemini (OSS) etkilediği bildirilmiştir. Ancak gün içerisindeki otonom sinir sistemi aktivitesinin gece uykusuna ve bir sonraki gün HPA aksına etkisi bilinmemektedir. Bu nedenle, mevcut çalışmanın amacı, OSS aktivitesinin belirteci olan kalp hızı değişkenliğinin (KHD), gece uyku parametreleri ve bir sonraki gün HPA aksının belirteci olan kortizol uyanma yanıtına (KUY) olan etkisini incelemektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 48 sağlıklı Tıp Fakültesi öğrencilerinden KHD belirlemek için 5 dakikalık elektrokardiyografi (EKG) kaydı alındı. Takip eden gece normal uyku düzenlerinde uyumaları sağlandı. Uyku verilerini elde etmek için uyku ölçekleri dolduruldu (Karolinska uyku günlüğü ve ölçeği). KUY ölçümü için sabah uandıktan 0, 15, 30 ve 60 dakika sonra tükürük örnekleri toplandı. Tükürük örneklerinde kortizol konsantrasyonu enzim immunoassay yöntemiyle belirlendi. Korelasyonlar Spearman Rho ile bakıldı. $P < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Katılımcıların çoğunda (%80) zaman bağımlı değişimlerin normal sınırlar içerisindeydi ve bu kişiler uyku bozukluğu yaşamamışlardı. Gün içerisinde elde edilen KHD'nin zaman ve frekans bağımlı parametrelerinin, takip eden gün içerisindeki uyku parametreleri (uyanma ve uyku süresi, uyku bozukluğu, uyanma problemleri) ve KUY (ortalama, eğri altında kalan alan) ile bir korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları gösteriyor ki; OSS aktivitesi üzerinde derin etkileri olmayan koşullar altında ne uyku parametrelerinin ne de ertesi sabah kortizol yanıtlarının KHD'den etkilenmediğini göstermektedir. Buna ek olarak, kaliteli bir gece uykusu hem önceki günlerin otonom baskılarının olası etkilerini hem de ertesi sabahın kortizol tepkilerini dengeleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Uyku, Kortizol, Kalp Hızı Değişkenliği

Abstract

Background: Changes in sleep duration and sleep disturbance have been reported to affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and the autonomic nervous system (ANS) activities. However, the effect of ANS activity on sleep parameters and HPA activity in the subsequent night and morning is not known. The aim of the current study, was, therefore, to assess the effects of heart rate variability (HRV) on subsequent night sleep parameters and cortisol awakening response (CAR).

Materials and Methods: Electrocardiographic recordings were carried out for 5 min for determination of HRV in healthy medical students ($n=48$). They were allowed to sleep in their normal routines in following night. Sleep diaries were filled for sleep parameters (Karolinska Sleep Diary and Questionnaire). Salivary samples were taken at 0, 15, 30- and 60-min post-awakening for measurement of CAR. Cortisol concentrations were measured in the salivary samples by enzyme immunoassay. Correlations were carried out by Spearman Rho. $p < 0.05$ values were considered significant.

Results: The majority of the participants (80%) had time-domain variables within the normal range and they did not have sleep disturbances. Time- and frequency-domain parameters of HRV during the morning did not correlate with sleep parameters (time, duration, disturbed sleep, awakening problems) or CAR (mean, area under the curve) in the next day ($p > 0.05$).

Conclusion: The results of the current study suggest that, under the conditions which do not have profound effects on ANS activity, neither sleep parameters nor the next morning cortisol responses are affected by HRV. Additionally, a quality night sleep might counterbalance both the possible effects of previous days autonomic pressures and the next morning's cortisol responses.

Key words: Sleep, Cortisol, Heart rate variability

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Cihat UÇAR
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
02000, Adıyaman, TÜRKİYE

e-mail: ucarcht@gmail.com
Posta kodu:
Tlf: 05416936444

Geliş tarihi / Received:
26.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
10.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.709479

Bu çalışma Cihat UÇAR'ın Doktora Tezinden üretilmiştir.

Giriş

Yaşantımızın modernleşmesiyle birlikte sık sık kesintiye uğrayan ve süresi kısıtlanan uyku, birçok insan için yaygın görülen bir problemdir (1). Bu problemler arasında sabah erken uyanmak, uykuya dalmakta zorluk çekmek ve uyku süresinin azlığı bulunmaktadır (2). Ülkemizde, uykusuzluk semptomlarının genel prevalansı yaşa bağlı olarak % 9.8-13.9 aralığında bulunmaktadır (3). Uyku bozukluğu ve uykusuzluk, obezite, diyabet, kardivasküler hastalıklar ve depresyon riskinin artmasıyla ilişkilidir (4). Uyku süresinin azalması ve uyku yoksunluğu ana nöroendokrin stres sistemlerinin, yani otonomik sinir sisteminin (OSS) ve hipotalamo-hipofiz adrenal (HPA) aksın aktivitesinde geçici artışlarla ilişkili bir durumdur (5).

HPA aksının uyarılmasıyla son ürün olarak salgılanan kortizol 24 saat sirkadiyen ritim göstermektedir. Bu kortizol ritmi, uykudan uyanmanın ilk 30-45 dakikasında keskin bir artış göstermektedir ve bu artışa "kortizol uyanma yanıtı (KUY)" adı verilmektedir (6). İlk olarak 1990'ların başında tarif edilen KUY, HPA eksen aktivitesinin güvenilir bir ölçütü olarak kabul edilir (7). Bununla birlikte KUY, uyku parametreleri ile yakından ilişkilidir (5). Otonom sinir sisteminin aktivitesini belirlemek için kullanılan en yaygın yöntem, non-invazif bir şekilde belirlenebilen kalp hızı değişkenliği (KHD, HRV= heart rate variability). KHD, normal kalp atımları arasındaki sürenin varyasyonunun hesaplanmasına dayalıdır. Bu amaçla en az 5 dakikalık süre ile Elektrokardiyografi (EKG) kaydı yapılır ve bu 5 dakikalık süre içindeki kalp atımları süresinin varyasyonu hesaplanır. KHD, fizyolojik olarak gün içerisinde sirkadiyen bir ritim göstererek geceleri artarken gündüzleri azalır (8). Stres belirteci olarak KHD kullanılabilir. KHD, zaman ve frekans bağımlı olmak üzere iki şekilde ifade edilir (9);

1. Zaman bağımlı analizler için;
 - SDNN, ms: Normal kalp atımları (R-R) aralarındaki sürelerin standart sapmasıdır.
 - RMSSD, ms: Normal kalp atım aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü
 - pNN50, %: Ardışık kalp atımları arasında 50 milisaniyeden fazla fark olanların yüzdesi
2. Frekans bağımlı analizler için;
 - HF: yüksek frekans, 0.16- 0.4 Hz arasındaki frekansları ifade eder. Parasempatik aktiviteyi yansıtır.
 - LF: Düşük frekans, 0.04-0.15 arasındaki frekansları ifade eder. Sempatik aktiviteyi yansıtır.
 - LF/HF: Bu oran sempato-vagal aktiviteyi yansıtır. Artması sempatik aktivite artışını gösterir.
 - TP: toplam güç, tüm kalp atımları arasındaki sürenin varyasyonudur.

Stres sistemleri ile uyku arasında çift yönlü ilişki bulunmaktadır (10). Kısa süreli uykunun, strese neden olduğu bildirilmiştir (11). HPA aksı, günlük yaşamda stresli olayların yanı sıra dinlenme ve günlük aktiviteye de cevap verir ve

metabolik, bilişsel ve psikiyatrik bozukluklarla açıkça ilişkilidir (12). Öte yandan, sağlıklı insanlarda duygusal ve bilişsel uyarılma uyku döngüsünü yöneten normal sirkadiyen ve homeostatik süreçleri de etkileyebilir. Uyku problemlerinin altındaki temel mekanizmanın, stresli olayların ve predispozan faktörlerin bir sonucu olarak aşırı uyarılmaya bağlı olabileceği bildirilmiştir (13).

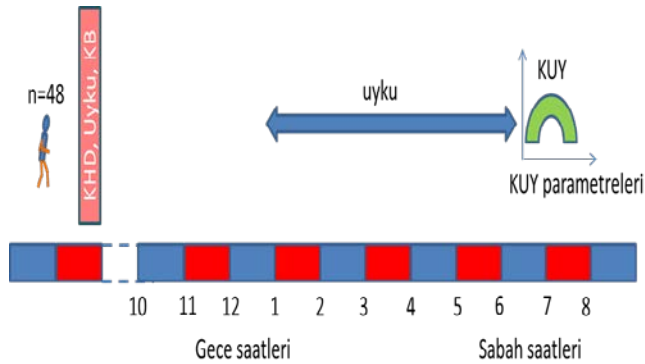
Uyku süresi ve KUY arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır fakat uyku süresi-KUY ve KHD arasındaki ilişkiyi birlikte inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Uyku süresi ve KUY ile ilgili çalışmaların sonuçlarında farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, kısa uyku süresi olan kişilerde sabah kortizol uyanma yanıtının arttığı (14, 15), ancak diğer çalışmalarda uyku süresi ile KUY arasında bir ilişkinin olmadığı rapor edilmiştir (16, 17). Uyku ve KHD arasındaki ilişki incelendiğinde, uykunun fizyolojik olarak tüm süresi boyunca ve uyku bozukluğu olanlarda KHD'nin farklı olabileceği bildirilmiştir (18).

Çalışmamızın amacı, genç bireylerde gün içerisinde sempatik veya parasempatik aktivite artışının gece uykusuna ve sabah KUY' a etkisi incelemektir. Mevcut çalışma, KHD'deki değişikliklerin uyku parametrelerine ve kortizol yanıtına olabilecek olası etkileri inceleyen literatürdeki verileri oluşturacaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.05.2015 tarihinde Protokol #2015/45 ile izin alınmıştır. Çalışmaya katılan bireyler bilimsel farkındalığa sahip olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri seçilmiştir. Katılımcılar, yaş ortalaması 21 olan (18-24) öğrencilerden (n=48, Erkek=32, Kadın=16), ilaç kullanmayan ve kronik hastalığı olmayan ve sigara içmeyenlerden oluşturuldu. Kadın katılımcılar menstrüel siklusun luteal fazında bulunuyorlardı. Katılımcılar ile deneyden bir gün öncesinde bire bir görüşüldü, deneyin uygulanması anlatıldı ve cep telefon numaraları alındı. Uyulacak prosedür ise yazılı olarak her katılımcıya verildi (Şekil 1). Çalışmaya başlandığı gün KHD analizlerinin yapılması için Neurosoft (EKG) cihazı ve Poly-spectrum yazılım programı kullanılarak 5 dakikalık EKG kaydı alınmıştır. Alınan tüm EKG kayıtları öğleden önce alınmıştır. Bu amaçla katılımcıların bir sedye üzerinde rahat bir şekilde uzanır pozisyonda olmaları sağlanmıştır. Bireylere normal nefes alıp vermeleri, herhangi bir şekilde hareket etmeden ve konuşmadan uzanır pozisyonda kalmaları için bilgi verilmiştir. EKG kaydı için sadece kol-bacak derivasyonları kullanılmıştır. Tükürük toplama tüpleri (1.5 ml ependorf tüp) ve doldurmaları gerekli olan anketler her katılımcıya verilmiştir. EKG kaydının yapıldığı akşam standart günlük yaşamlarına devam etmeleri gerektiği, uyuma saatine en az 4 saat kala spor yapmamaları, TV izlememeleri, yemek ve tatlı gibi gıdaların tüketilmemesi gerektiği söylendi. Katılımcılara alıştırdıkları şekilde uyumaları gerektiği belirtilerek

herhangi bir uyku parametresine müdahale edilmedi (son 1 aylık uyku düzenindeki gibi uyudular). Sabah uyanan katılımcı ilk tükürük örneğini (0. dakika) verdikten sonra kendilerine verilen çalar saati 15 veya 30 dakikaya ayarlayıp diğer tükürük örnekleri (0, 15, 30 ve 60. dakikalarda tükürük örneklerinin alınması) kontrollü bir şekilde toplanması sağlandı. Tükürük örnekleri pasif akış yöntemi kullanılarak alındı (5). Tükürük örneklerini verdiği bir saatlik süre boyunca evde (veya yurt) bulunulması ve aşırı fiziksel aktiviteden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmanın tüm safhalarında bilgilendirme mesajları atıldı ve protokole uyamadıklarını belirtenler deneyden çıkarıldı. Katılımcılar topladıkları tükürük örneklerini aynı gün içinde getirmeleri istendi, tükürük örneği toplama aşaması bittikten sonra geç gelecek olanlar için tükürük örneklerini +4 C saklanması gerektiği belirtildi. Toplanan tükürük örneklerinde kortizol ölçümü ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle yapılmıştır (19). Elde edilen, tükürük kortizol değerleri ile oluşturulan eğrinin altında kalan tüm alan (Area under curve ground-AUC_g) ve artış gösterilen alan (Area under curve increase-AUC_i) hesaplandı (7). Uyku ölçüklerinden Karolinska Uyku Günlüğü ve Karolinska Uyku Ölçeği (aylık) uygulandı (16). Uyku ölçüklerinde puanlandırma yapıldı. İstatistiksel analiz için tüm verilere normal dağılım analizi (normality plots with tests) uygulanmıştır. Veriler normal dağılım göstermediği için korelasyonlar Spearman Rho katsayısı ile hesaplandı. Tüm veriler ortanca ile beraber minimum ve maximum değerleri ile özetlendi. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS 22.0 Statistics programı kullanıldı.



Şekil 1. Çalışma Prosedürü

Bulgular

Çalışmadan elde edilen veriler arasında anlamlı korelasyona rastlanmamıştır ($p>0.05$) ancak bazı parametrelerde orta seviyede korelasyonlar mevcuttur ($p<0.05$). Çalışmaya katılan bireylerden elde edilen tükürük kortizol değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Kortizol değerlerinden, uandıktan 60 dakika sonra ölçülen kortizol değeri ile kalp hızı değişkenliği parametresi olan LF değerinin yüzdelik parametresi (% LF) arasında anlamlı orta seviyede bir pozitif ilişki tespit edilmiştir ($r: 0.278, p<0.05$)

Tablo 1. Sabah ölçülen genel otonom aktiviteye müteakip sabah kortizol konsantrasyonları ve hesaplanan AUC değerleri (Tüm değerler ortanca-en küçük ve en büyük değer olarak verilmiştir).

Değişkenler	Genel Otonom Aktivite-Uyku-KUY (Ortanca-en küçük değer-en büyük değer)
Kortizol (ng/ml)	
Uyandıında (0. dk)	30.58 (3.14-5008)
15. Dakika	27.73 (3.07-4198)
30. Dakika	33.76 (11.38-1544)
60. Dakika	54.17 (8.28-1075)
AUC _g	2920 (663-79710)
AUC _i	1135 (97-76075)

AUC_g; area under curve ground-eğri altında kalan alan-tümü, AUC_i; area under curve increase-eğri altında kalan alan-artış

Tablo 2. KUY öncesi sabah ölçülen KHD parametreleri (Tüm değerler ortanca-en küçük ve en büyük değer olarak verilmiştir).

Değişkenler	Genel Otonom Aktivite-Uyku-KUY (Ortanca-en küçük değer-en büyük değer)
KHD Parametreleri	
Kalp Hızı (atım/dk)	75.85 (51.2-98.9)
SDNN (ms)	57 (28-116)
RMSSD (ms)	44.5 (20-140)
pNN50 (%)	17.1 (0.6-70.6)
TP (ms ²)	2733 (759-12421)
VLF (ms ²)	828 (143-5916)
LF (ms ²)	823 (203-6974)
HF (ms ²)	783 (168-5911)
LF/HF oranı	1.34 (0.17-4.39)
% VLF	31.8 (6.7-62.6)
% LF	34.2 (10.1-60.3)
% HF	27 (12.8-72)

SDNN; Normal kalp atımları arası sürenin standart sapması, RMSSD; Normal kalp atımları arasındaki farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü, pNN50; Ardışık kalp atımları arasında 50 milisaniyeden fazla fark olanların yüzdesi, TP; toplam güç, VLF; çok düşük frekans, LF; düşük frekans, HF; yüksek frekans, KUY; kortizol uyanma yanıtı, KHD; kalp hızı değişkenliği

Tablo 3. Sabah ölçülen genel otonom aktivite sonrası gece uyku parametrelerinin (günlük).

Değişkenler	Genel Otonom Aktivite-Uyku-KUY (Ortanca-en küçük değer-en büyük değer)
Karolinska Uyku Günlüğü	
Bozulmuş Uyku	1.25 (0.75-5)
Uyanma Sorunları	2.45 (1-4.3)
Uyku Süresi (saat)	5.6 (3-9)

Tablo 4. Çalışmaya katılan bireylerin son bir aylık uyku parametreleri (puanlandırma)

Değişkenler	Genel Otonom Aktivite-Uyku-KUY (Ortanca-en küçük değer-en büyük değer)
Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 hafta)	
Uyku Bozukluğu	4 (1.5-5)
Uyanma Sorunları	2.5 (1-5)
Uyku Kalitesi	3 (1-4)

Çalışmaya katılan bireylerde sabah ölçülen KHD parametreleri Tablo 2’de, günlük uyku parametreleri Tablo 3’de ve aylık uyku parametreleri Tablo 4’de sunulmuştur. Uyku bozukluğu ve uyanma sorunları ile % LF arasında orta seviyede pozitif ilişki mevcuttur (sırasıyla $r: 0.284 p<0.05$, $r: 0.330 p<0.05$). Uyanma sorunları (günlük ve aylık) ile uandıktan 60 dakika sonra ölçülen kortizol arasında orta seviyede pozitif ilişki mevcuttur ($r: 0.319 p<0.05$). Uyku sü-

resi ile uyanır uyanmaz (0. dakika) ölçülen kortizol arasında ise orta seviyede negatif ilişki tespit edilmiştir ($r: -0.292$ $p<0.05$).

Tartışma

Mevcut çalışmada, sabah kaydedilen KHD ile müteakip akşam uyku parametreleri ve sonraki sabah KUY arasındaki ilişkiler incelenmiş ve bu bağlamda konuya özgün bir yaklaşım getirmiştir. Oysaki daha önce yapılan diğer çalışmalarda, bozulmuş uyku düzeninin veya kalitesinin KHD ve KUY üzerine etkilerini incelemiştir (20-22). Dolayısıyla bozulmuş uyku düzeninin KHD ve KUY'u etkilemesi olasılığı beklenen bir homeostatik yanıt iken (20), mevcut çalışma, KHD'deki değişikliklerin uyku parametrelerini ve kortizol yanıtını etkilemiş olmasına ilişkin literatürdeki ilk verileri oluşturmuştur.

KHD verileri genel olarak incelendiğinde, SDNN değeri, katılımcıların çoğunda (% 80) 50 ms'nin üzeri olarak kabul edilen normal değerler arasında tespit edilmiştir. Literatürde, SDNN değeri 50 ms'nin altında bulunan kişilerin kardiyovasküler hastalıklar yönünden % 400 oranında daha riskli buldukları bildirildiğinden (23), mevcut çalışmada yaklaşık 10 kişinin (% 20) riskli grupta bulunduğu sonucuna varılabilir. Bu yönüyle değerlendirildiğinde, genç bir öğrenci popülasyonunda bu değer yüksek bulunmuş olup buna yönelik yeni çalışmalar yapılarak tedbirler alınması gerekliliği belirmiştir. Frekans bağımlı parametreler (LF, HF ve VLF) ile uyku ve KUY verileri arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Diğer çalışmalarda uyku parametreleri ile uyku anında ölçülen LF arasında pozitif ilişkiler tespit edilmiştir. Öte yandan, uykunun fazlarının KHD parametrelerini etkilediği ve bu bağlamda rüya görülen REM uykusunun sempatik sinir sistemi aktivitesinin artışıyla ilişkili olduğu belirtildiğinden (24, 25), bu dönemde uyku parametreleri ile KHD'nin sempatik parametreleri arasında ilişkiler tespit edilmesi beklenen bir olasılıktır. Nitekim REM uykusu ile LF arasında pozitif ilişki belirlemişlerdir (24, 25). Oysa mevcut çalışmanın hedefi uykudan önceki gün içerisindeki KHD parametrelerinin uyku üzerine etkilerini belirlemek olduğundan konuya farklı bir yaklaşım açısı getirmiştir. Bu bağlamda, frekans bağımlı parametrelerin % oranının her birey için ayrı ayrı olarak belirlendiği % LF, % HF ve % VLF değerleri içinde, sempatik aktivitenin göreceli etkinliğini gösteren % LF ile bozulmuş uyku arasında pozitif ilişkiler belirlenmiş olması, önceki gün yüksek sempatik aktivite gösteren bireylerde uykunun bozulabileceğine ilişkin bir belirti olarak değerlendirilmiştir.

Mevcut çalışmada, % LF ile uyandıktan sonra 60. dakika kortizol arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Bir gün önce sempatik aktivitesi yüksek olan kişilerde o gün gece uyku bozukluğunun arttığı ve sabah uyandıktan bir saat sonraki kortizol seviyesinin yükseldiği düşünülebilir. Benzer şekilde, Izawa ve arkadaşları (26) tarafından 20 genç katılımcı üzerinde yapılan çalışmada, uyanmadan önce ve

uyandıktan sonra sempatik aktivitenin artışının kortizol uyanma yanıtını etkilediğini bildirilmiştir.

Mevcut çalışmada, uyku süresi ile uyanır uyanmaz (0. dakika) kortizol konsantrasyonu arasında negatif ilişki tespit edilmiş olması, kısa uyku süresinin kortizol uyanma yanıtının yüksek bir konsantrasyondan başlamasına yol açtığı şeklinde yorumlanabilir. Benzer şekilde, uyku süresinin azalmasının uyanır uyanmaz ölçülen kortizol konsantrasyonunu artırdığı bildirilmiştir (15, 27). Ayrıca, önceki gün veya son 4 hafta içerisinde uyanma sorunları yaşayan bireylerde uyandıktan 60 dakika sonraki kortizol konsantrasyonu ile AUC yüksek bulunmuş ve bu durum kişinin yeterince dinlenemediği şeklinde yorumlanmıştır. Dolayısıyla yeterince dinlenemeyen bireylerde, artmış kortizol uyanma yanıtının homeostatik olarak günlük aktiviteler için bir direnç kazandığı sonucuna varılmıştır. Konuyla ilgili yapılan bir başka çalışma incelendiğinde (16), günlük uyanma sorunları ve uyku bozukluğu ile sabah uyandıktan sonraki tükürük kortizolü arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç mevcut çalışmanın sonuçları ile uyuşmamaktadır. Her iki çalışma karşılaştırıldığında, mevcut çalışmanın yaş aralığı dar olan (18-24) ve konunun bilincinde olan katılımcılar üzerinde yapıldığı, buna karşın Hansen vd. (16)'nin ise yaş aralığı geniş olan (19-66) bir popülasyon üzerinde yapıldığı anlaşılmaktadır. Yaşlanmayla birlikte uyku süresi ve kalitesinde ve ayrıca kortizol hormonun salgılanmasında çeşitli sorunlar oluşacağı aşikârdır. Yine Hansen vd. (16)'de popülasyonun % 70'i kadınlardan oluşmuşken mevcut çalışmada bu oran % 33'tür. Bayanlarda dögüsel olayların (28) ve menapozun (29) tükürük kortizolü üzerine etkileri bildirilmiş olduğundan, mevcut çalışmanın verilerinin daha güvenilir olduğu değerlendirilmiştir. Çalışmayla elde edilen veriler değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara varılabilir:

1. Gündüz saatlerinde artan sempatik aktivite, müteakip gecede uyku bozukluklarına yol açmıştır.
2. Gündüz saatlerinde artan sempatik aktivite, müteakip sabah saatlerinde uyanmayla birlikte oluşan kortizol yanıtını artırmıştır.
3. Kısa süre uyku uyuyanlarda, kortizol uyanma yanıtı yüksek bir kortizol değeri ile başlamaktadır.
4. Uyanma sorunu yaşayan bireylerde kortizol uyanma yanıtı daha yüksek olmaktadır.

Dolayısıyla, KHD-Uyku-KUY arasında önemli etkileşimlerin bulunduğu tespit edilmiş ve uyku ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesinde hem KHD'nin hem de KUY'un belirlenmesinin faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

Çalışmamızı sınırlandıran faktörlerde bulunmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır; EKG kayıtları gece boyunca yapılabildi ancak çalışmanın yapılabilirliği ve katılımcıların kabul etmesi yönünden sıkıntıları bulunmaktaydı. Katılımcılardan elde edilecek uyku parametreleri, uyku merkezinde uyutularda elde edilebilirdi ancak bu durumda katılımcı-

larda farklı ortamda alet kabloları ile birlikte uyumak gerektireceğinden stres yaratabilir ve çalışmamızda istenilen sonucu gölgeleyebilirdi.

Açıklamalar

Etik Onam: Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27.05.2015 tarihinde Protokol#2015/44 ile onay alınmıştır.

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri ve Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2015/96)

Kaynaklar

- Hillman DR, Lack LC. Public health implications of sleep loss: the community burden. *Med J Aust.* 2013;199(8): S7-S10.
- Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep.* 1995;18(10):908-11.
- Benbir G, Demir AU, Aksu M, Ardic S, Firat H, Itil O, et al. Prevalence of insomnia and its clinical correlates in a general population in Turkey. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015;69(9):543-52.
- Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 2008;9 (Suppl 1)(01):S23-S28.
- Uçar C, Özgöçer T, Yıldız S. Late-night exercise affects the autonomic nervous system activity but not the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the next morning. *J Sports Med Phys Fitness.* 2018;58(1-2):57-65.
- Ozgoçer T, Ucar C, Yıldız S. Cortisol awakening response is blunted and pain perception is increased during menses in cyclic women. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;77:158-64.
- Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(7):916-31.
- Marques AH, Silverman MN, Sternberg EM. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuro-immune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. *Neuroimmunomodulation.* 2010;17(3):205-8.
- Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014;5:1040.
- Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol.* 2013;4:294.
- Meerlo P, Koehl M, van der Borght K, Turek FW. Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(5):397-402.
- Kinlein SA, Karatsoreos IN. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Front Neuroendocrinol.* 2020;56:100819.
- Akerstedt T. Psychosocial stress and impaired sleep. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32(6):493-501.
- Wüst S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health.* 2000;2(7):79-88.
- Kumari M, Badrick E, Ferrie J, Perski A, Marmot M, Chandola T. Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4801-9.
- Hansen AM, Thomsen JF, Kaergaard A, Kolstad HA, Kaerlev L, Mors O, et al. Salivary cortisol and sleep problems among civil servants. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37: 1086-95.
- Stalder T, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. Associations between psychosocial state variables and the cortisol awakening response in a single case study. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35: 209-14.
- Tsai HJ, Kuo TB, Lee GS, Yang CC. Efficacy of paced breathing for insomnia: enhances vagal activity and improves sleep quality. *Psychophysiology.* 2015;52(3):388-96.
- Ozgoçer T, Yıldız S, Uçar C. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of cortisol in human saliva. *J Immunoassay Immunochem.* 2017;38(2):147-64.
- Michels N, Sioen I, Clays E, De Buyzere M, Ahrens W, Huybrechts I, et al. Children's heart rate variability as stress indicator: Association with reported stress and cortisol. *Biol Psychol.* 2013;94:433-40.
- Bonnet MH, Arand DL. Sleepiness as measured by modified multiple sleep latency testing varies as a function of preceding activity. *Sleep.* 1998;21(5):477-83.
- Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *J Appl Physiol.* 2012;113(2):232-6.
- Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
- Dettenborn L, Rosenlocher F, Kirschbaum C. No effects of repeated forced wakings during three consecutive nights on morning cortisol awakening responses (CAR): a preliminary study. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32(8-10):915-21.
- Crasset V, Mezzetti S, Antoine M, Linkowski P, Degaute JP, van de Borne P. Effects of aging and cardiac denervation on heart rate variability during sleep. *Circulation.* 2001;103(1):84-8.
- Izawa S, Sugaya N, Yamamoto R, Ogawa N, Nomura S. The cortisol awakening response and autonomic nervous system activity during nocturnal and early morning periods. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(5):685-9.
- Lemola S, Perkinson-Gloor N, Hagmann-von Arx P, Brand S, Holsboer-Trachslers E, Grob A, et al. Morning cortisol secretion in school-age children is related to the sleep pattern of the preceding night. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;52:297-301.
- Wolfram M, Bellingrath S, Kudielka BM. The cortisol awakening response (CAR) across the female menstrual cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(6):905-12.
- Gomez-Santos C, Saura CB, Lucas JA, Castell P, Madrid JA, Garaulet M. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. *Menopause.* 2016;23(6): 682-90.

Retrospective Study of the Perinatal Asphyctic Cases That Developed Mortality

Mortalite Gelişen Perinatal Asfiksi Olguların Retrospektif İncelenmesi

Abit DEMİR¹, Halil DOLAP¹, Nurgül ATAŞ¹, Yasin ÖZCAN², Müslüm TOPTAN³

1 Harran University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Şanlıurfa, Turkey

2 Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul, Turkey

3 Harran University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: In this study, we aimed to investigate the pH, base deficit (BD), retinal changes, and amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) findings of cases diagnosed with perinatal asphyxia (PA) and developing mortality

Materials and Methods: Seven patients with mortality due to perinatal asphyxia were included in this study. Blood gas analysis of cases, 72-hour aEEG findings were recorded. All babies were examined by the same ophthalmologist. Data analyses were performed using SPSS Statistics software

Results: Seven cases with perinatal asphyxia who developed mortality during follow-up were included in this study. The pH value of the cases was between 6.30-6.98 (6.84) and the BD was between 18-40 (23) mmol / L. Massive retinal hemorrhage was detected in 2 patients. In one patient, spot bleeding foci were more prominent in the right eye retina. When the aEEG findings of the postnatal 24th hour of the cases were evaluated, it was found that six patients had low voltage (LV) and one patient had burst suppression (BS) pattern. Our two cases died between the 24th and 48th hours and both cases were in the LV pattern. In the follow-up of four cases, it was observed that mortality developed after 72 hours. One of these four cases was the LV pattern and two were BS patterns. The patterns of the last case at 24-48 and 72 hours were BS-LV and DNV, respectively.

Conclusions: In our study, it was found that cases with developed mortality had severe abnormal aEEG findings. It was determined that the LV and BS pattern, which continued for 24-48 hours, were associated with the development of mortality and these results were consistent with the literature.

Key Words: Perinatal asphyxia, Mortality, Base deficit, aEEG, Retinal hemorrhage

Öz.

Amaç: Bu çalışmada perinatal asfiksi (PA) tanısı alan ve mortalite gelişen olguların pH, baz eksikliği (BD), retina değişiklikleri ve amplitüd-entegre elektroensefalografi (aEEG) bulgularını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya perinatal asfiksi nedeniyle mortalite gelişen yedi hasta dahil edildi. Olguların kan gazı analizi, 72 saatlik aEEG bulguları kaydedildi. Tüm bebekler aynı göz doktoru tarafından muayene edildi. Veri analizleri SPSS Statistics yazılımı kullanılarak yapıldı

Bulgular: Takip sırasında mortalite gelişen yedi perinatal asfiksi olgusu çalışmaya dahil edildi. Olguların pH değeri 6.30-6.98 (6.84) ve BD 18-40 (23) mmol / L arasındaydı. İki hastada masif retinal kanama saptandı. Bir hastada, spot kanama odakları sağ göz retinasında daha belirgindi. Olguların postnatal 24. saatteki aEEG bulguları değerlendirildiğinde, altı hastada düşük voltaj (LV), bir hastada patlama bastırma (BS) paterni saptandı. İki olgumuz 24. ve 48. saatler arasında öldü ve her iki olgu da LV modelindeydi. Dört olgunun takibinde mortalitenin 72 saat sonra geliştiği gözlemlendi. Bu dört vakadan biri LV paterni ve ikisi BS paterniydi. Son vakanın 24-48 ve 72. saatteki paternleri sırasıyla BS-LV ve DNV idi.

Sonuç: Çalışmamızda mortalite gelişen olgularda ciddi anormal aEEG bulguları olduğu bulundu. 24-48 saat devam eden LV ve BS paterninin mortalite gelişimi ile ilişkili olduğu ve bu sonuçların literatürle uyumlu olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Perinatal asfiksi, Mortalite, Baz defisiti, aEEG, Retinal kanama

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Abit DEMİR,
Harran University Faculty of
Medicine,
Department of Pediatrics,
Şanlıurfa, Turkey

e-mail: demirabit@gmail.com
Tel: 05059153670

Geliş tarihi / Received:
12.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:
08.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.752095

*This article was presented as oral
presentation at the GAP Summit
Congress in Şanlıurfa on 29
November-01 December 2019.*

Introduction

Perinatal asphyxia (PA) is the most important cause of neurological morbidity in the term and preterm infants, and it is a serious condition that can increase the mortality rate by up to 35%. PA occurs due to arterial hypoxemia, hypercarbia, and metabolic acidosis, which occur as a result of impaired pulmonary ventilation due to insufficient placental gas exchange or postpartum events. In the fetal cord blood gas, pH value <7.00 indicates significant fetal acidemia. The fact that the base deficit is between 12-16 mmol / L suggests that the baby is born hypoxic, and >16 mmol / L suggests that the baby is in severe hypoxia. While mild asphyxia is associated with a good prognosis, severe asphyxia has been associated with high morbidity and mortality. Approximately 1/3 of infants with moderate and severe neonatal encephalopathy die in the neonatal period. Therefore, neuroimaging and neurophysiological examinations are of great importance in predicting prognosis in asphyctic babies (1-3). In the amplitude-integrated electroencephalographic (aEEG) studies, good neurological results of patients with mild abnormal and normal traces have been reported in the long term. However, long-term results of patients with severe abnormal traces have been reported negatively (4). In asphyctic cases, newborns with CNV and DNV findings lasting more than 24 hours in aEEG were likely to survive without sequelae, whereas babies with BS, CLV, and FT findings had a high risk of mortality or morbidity (1,5-7). The prognosis worsens and the morbidity-mortality rate increases as the severity of asphyxia in infants increases (8).

In this study, we aimed to investigate pH, Base Deficit (BD), retinal examination, and aEEG findings of patients diagnosed with PA and who developed mortality.

Materials and Methods

Seven patients who were diagnosed with PA in the tertiary neonatal intensive care unit between June 2017 and June 2019, treated with therapeutic hypothermia and developed mortality were included in the study. This study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee (Approval date and number: 11.05.2020, Session 09, Decision number:05) by the principles of the World Medical Association Helsinki Declaration, which was last revised in 2013.

Collection and Analysis of Blood Samples:

2 cc fetal blood samples were collected from the umbilical artery of all cases to the injector washed with heparin in an anaerobic environment.

After sampling, the needle of the injector was bent, and the injector tip was closed with the plastic cap, and fetal blood was prevented from coming into contact with oxygen. Blood gas parameters were determined within the first 30 minutes under cold chain conditions.

Retinal examination:

To determine the severity of optic atrophy and retinal hemorrhages which are likely to develop during perinatal asphyxia retinal examination in dilated pupil was performed for each patient. All babies were examined by the same ophthalmologist. Before the examination, 0.5% tropicamide and 2.5% phenylephrine solutions were dropped 2 times with an interval of 10 minutes, and pupil dilation was achieved. After using 0.5% proparacaine hydrochloride drops for topical anesthesia, the ophthalmological examination was performed by the ophthalmologist using a binocular indirect ophthalmoscope and 28 dioptic lenses with the help of pediatric valve speculum and depressor.

aEEG recording and classifications

All aEEGs were recorded within the first 80 hours of life by the doctor in charge of the infant using the Olympic CFM Brainz Monitor model aEEG device. aEEG recordings were made using 12 mm x 29 gauge needle electrodes (C3, C4, P3, P4, and COM). C3 (purple) and P3 (black) electrodes were placed in the left parietal region of the scalp, C4 (purple), and P4 (black) electrodes were placed in the right parietal region. The white reference electrode (COM) was also placed in the midline in the frontal region. aEEG recordings were made according to the Burdjalov scoring system. In the Burdjalov scoring system, the scoring model was made by evaluating continuity, the expression of sleep-wake cycling (SWC), the amplitude of the lower border (LBA), and the bandwidth (BW) (9). Table 1.

Table 1. Defining aEEG according to the pattern classification

Amplitude-integrated electroencephalographic pattern	Description
CNV	Continuous activity is the lowest amplitude of approximately 7-10 μ V and upper amplitude 10-25 μ V
DNV	Lowest amplitude is always under 5 μ V and the upper is over 10 μ V, discontinuous trace
BS	Discontinuous background pattern periods of very low (0-1(2) μ V) voltage (inactivity) intermixed with bursts of higher amplitude (>25 μ V level.)
CLV	The level pattern of the continuous very low voltage (around or under 5 μ V).
FT	Under 5 μ V, inactive line (isoelectric line).

CNV: Continuous normal voltage, DNV: Discontinuous normal voltage, BS: Burst suppression, CLV: Continuous very low voltage, FT: Flat line, with no activity

Statistical analysis

Data analyses were performed using SPSS Statistics software (version 24.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics are summarized as the number, percentage, mean and standard deviation.

Results

The data of 89 patients who were followed up and treated with the diagnosis of perinatal asphyxia in the neonatal intensive care unit were evaluated. Seven cases with perinatal asphyxia who developed mortality during follow-up

were included in this study. The gestational age of the infants was between 36 – 42 (38) weeks, the birth weight was between 2300 – 3600 (2900) gr. 4 of the cases were female and 3 were male. The pH value of the cases was between 6.30-6.98 (6.84) and the base deficit was between 18-40 (23) mmol / L. (Table 2).

Table 2. Gestational week, birth weight, pH ve BD values of the cases.

	Gestational week	Birth weight (gr)	BD (mmol/L)	pH
Median	38,0000	2900,0000	21,0000	6,8400
Minimum	36,00	2300,00	-18,00	6,30
Maximum	42,00	3600,00	40,00	6,98
N	7	7	7	7

On postnatal 4-5th days, 4 patients underwent retinal examination. Massive retinal hemorrhage was detected in 2 patients. In one patient, spot bleeding foci were more prominent in the right eye retina. In the eye examination, one patient who did not develop any bleeding in any area also had prominent paleness on the optic disc.

When the aEEG findings of the postnatal 24th hour of the cases were evaluated, it was found that six patients had low voltage (LV) and one patient had burst suppression (BS) pattern. Our two cases died between the 24th and 48th hours and both cases were in the LV pattern. Base deficits at the time of admission was 40 mmol / L in one and 21 mmol / L in the other. One patient died between 48 and 72 hours postnatally. In our patient, the base deficit at the time of presentation was 33 mmol / L and it was detected in the LV pattern since the diagnosis. In the follow-up of four cases, it was observed that mortality developed after 72 hours. One of these four cases was the LV pattern and two were BS patterns. The patterns of the last case at 24-48 and 72 hours were BS-LV and DNV, respectively. (Table 3).

Discussion

The fact that aEEG has a high early predictive value along with the simplicity of recording and analysis has led to the widespread use of this method in patients with perinatal asphyxia. (10). In randomized controlled trials, aEEG has been used as an inclusion criterion to start therapeutic hypothermia and as a tool for monitoring brain function throughout treatment. (10,11). A persistent abnormal aEEG of 24 hours or more was found to be associated with a negative neurodevelopmental outcome, and the patients were reported to have a poor neurological outcome after 1 year. According to the pattern classification of aEEG in perinatal asphyctic patients, infants with CNV and DNV patterns are likely to survive without sequelae, while patients with BS, CLV, or FT patterns have a high risk of mortality or morbidity (12-14). Hellstrom-Westas L et al. (9) showed that BS,

Table 3. The aEEG findings and mortality numbers of the cases at 0-72th hours of life.

	aEEG at 24th hour	aEEG at 24-48th hour	aEEG at 48-72th hour
BS	1	3	2
LV	6	2	1
DNV	0	0	1
CNV	0	0	0
Mortality	0	2	1
Total	7	7	7

BS: Burst suppression, LV: Low Voltage, DNV: Discontinuous normal voltage, CNV: Continuous normal voltage

LV, or FT aEEG patterns are associated with mortality or morbidity and result in poor neurological prognosis. In our study, it was found that all the patients who were treated with therapeutic hypothermia with the diagnosis of perinatal asphyxia were in the LV and BS pattern for the first 24 hours.

In the blood gas determined from the fetal cord, the base deficit between 12-16 mmol / L suggests hypoxia, and > 16 mmol / L suggests that the baby is in severe hypoxia. While mild asphyxia results in good prognosis in infants, severe asphyxia has resulted in high morbidity and mortality (1-3). Kliegman Robert M et al. (15) showed that high base deficit is associated with mortality. In our study, it was shown that there was a high base deficit in patients who developed mortality.

Although the mechanism of neonatal retinal bleeding is unclear, increased blood viscosity, prostaglandins in the fetal circulation, abnormal pressure distribution during delivery, and sudden intracranial pressure change may be responsible. There is no trauma in most of the cases (16-18). Callaway NF et al. (19) found that retinal hemorrhages occur in approximately one-third of infants. It was found that retinal hemorrhages increase more frequently in prolonged deliveries, first and instrumental deliveries, and less in cesarean deliveries. Retinal hemorrhages are frequently seen in long-term deliveries, primipara and instrumental vaginal delivery, and less frequently in cesarean deliveries. In the retinal examination performed on the 4-5th days in our study, massive retinal hemorrhage in 2 patients and spot bleeding in the retina were detected in 1 patient. All cases who developed retinal hemorrhage had a difficult delivery.

In our study, all cases with mortality were found to have severe abnormal aEEG patterns and high BD. In cases with perinatal asphyxia, it was determined that the LV or BS pattern, which lasted 24-48 hours in aEEG, was associated with the development of mortality and these results were consistent with the literature.

Ethical Approval: This study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee (Approval date and number: 11.05.2020, Session 09, Decision number:05) by the principles of the World Medical Association

Helsinki Declaration, which was last revised in 2013.

References

1. Eken P, Toet MC, Groenendaal F, Devries LS. Predictive value of early neuroimaging, pulsed doppler and neurophysiology in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child* 1995; 73: 75–80.
2. Gümüş H, Kazanasmaz H, Solmaz A, Aslan H. An investigation of the relationship between base deficit and CRP in asphytic infants. *Annals of Medical Research* 2020;27.1:92-6.
3. Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, Kumar P, Polin RA, Tan RC, Wang KS. Hypothermia and neonatal encephalopathy. Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2014;133:1146.
4. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol.* 2017 ;37(6):684-9.
5. Giampietri M, Biver P , Ghirri Paolo , Bartalena Laura , Scaramuzzo R.T, Guzzetta A. Recovery of aEEG Patterns at 24 Hours of Hypothermia Predicts Good Neurodevelopmental Outcome. *J Neonatal Biol* 2016; 5.230: 2167-0897.
6. Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LN, Shortland DB, Gibson NA. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood-flow velocity. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31(4):4. 27-34.
7. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, Eken P, Devries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(1):19-23.
8. Aluvaala J, Collins GS, Maina M, Berkley JA, English M. A systematic review of neonatal treatment intensity scores and their potential application in low-resource setting hospitals for predicting mortality, morbidity and estimating resource use. *Systematic reviews* 2017; 6.1: 248.
9. Hellstrom-Westas L, Bell AH, Skov L, Greisen G, Svenningsen NW. Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics* 1992; 89: 643–7.
10. Spitzmiller RE, Phillips T, Meinen-Derr J, Hoath SB. Amplitude-integrated EEG is useful in predicting neurodevelopmental outcome in full-term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2007; 22: 1069–78.
11. Skov L, Hellstrom-Westas L, Jacobsen T, Greisen G, Svenningsen NW. Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in preterm infants during surfactant treatment. *Neuropediatrics* 1992; 23: 126–30.
12. Evans E, Koh S, Lerner J, Sankar R, Garg M. Accuracy of amplitude integrated EEG in a neonatal cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: 169-73.
13. Rosen I. The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol* 2006; 33: 593-611.
14. Gümüş H. Perinatal asfiksidede amplitüd entegre elektroensefalografinin önemi. *Tıp Bilimlerinde Farklı Bakışlar. Iksad Publications, Ankara* 2019:273-284.
15. RM Kliegman. Hypoxic ischemic encephalopathy. *Nelson Textbook Of Pediatrics (20th ed) Vol 1 IN: Nervous System Disorders. Philadelphia: Elsevier* 2016;99.5:834-42.
16. Baum JD, Bulpitt CJ. Retinal and conjunctival haemorrhage in the newborn. *Arch Dis Child* 1970;45:344-9.
17. Schoenfeld A, Buckman G, Nissenkorn I, Cohen S, Ben-Sira I, Ovidia J. Retinal hemorrhages in the newborn following labour induced by oxytocin or dinoprostone. *Arch Ophthalmol* 1985;103:932-4.
18. Critchley ER. Observations on retinal haemorrhages in the newborn. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:259-62.
19. Callaway NF, Ludwig CA, Blumenkranz MS, Jones JM, Fredrick DR, Moshfeghi DM. Retinal and optic nerve hemorrhages in the newborn infant: one-year results of the newborn eye screen test study. *Ophthalmology* 2016; 123.5: 1043-52.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2020;17(2):247-250.

DOI: 10.35440/hutfd.752095

Determining the Anxiety Levels of Emergency Service Employees' Working During The Covid-19 Pandemic

COVID 19 Pandemisinde Görevli Acil Servis Çalışanlarının Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi

Suzan HAVLIOĞLU¹ , Hüseyin Avni DEMİR² 

1 Harran University, Health Services Vocational School, Şanlıurfa, Turkey

2 Şanlıurfa Health Science University, Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital, Emergency Service, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: The purpose of this study is to determine the anxiety levels of emergency service employees working during the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods: This descriptive study was carried out in May 2020 at the Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Research and Training Hospital, which is a pandemic hospital. The sample of the study consisted of 95 emergency service employees. A descriptive information form prepared by the researchers and the Beck Anxiety Inventory were used as the data collection instruments.

Results: It was determined had, among the participants, 53.7% had mild, 28.4% had moderate and 17.9% had severe anxiety levels. It was observed that the women in comparison to the men and the doctors and nurses in comparison to other emergency employees experienced more anxiety ($p<0.05$).

Conclusions: It is needed to take various protective precautions in terms of mental health for emergency service employees. Before developing effective approaches to support emergency service employees, it is important to determine their anxiety levels and sources of anxiety. It is recommended to provide psychological counselling and support to reduce the anxiety levels of emergency service employees.

Key Words: COVID-19, Emergency healthcare employees, Anxiety

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Covid 19 pandemisinde görevli acil servis çalışanlarının anksiyete düzeylerinin belirlenmesidir.

Materyal ve Metod: Tanımlayıcı tipte yapılan bu çalışma Mayıs 2020 tarihinde Şanlıurfa'da pandemi hastanesi olan Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini 95 acil sağlık çalışanı oluşturmuştur. Veri toplama aracı olarak araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan tanıtıcı bilgi formu, Beck Anksiyete Ölçeği kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılanların %53,7'sinin hafif, %28,4'ünün orta ve %17,9'unun ağır düzeyde anksiyete yaşadığı belirlenmiştir. Kadınların erkeklere göre, doktor ve hemşirelerin diğer acil çalışanlarına göre daha fazla anksiyete yaşadığı tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Acil sağlık çalışanları için koruyucu ruh sağlığı açısından çeşitli önlemlerin alınması gerekmektedir. Sağlık profesyonellerini desteklemek için etkili yaklaşımlar geliştirilmeden önce, onların anksiyete düzeylerini ve anksiyete kaynaklarını tespit etmek önemlidir. Acil sağlık çalışanlarında anksiyete düzeyini azaltmak için psikolojik danışmanlık ve destek verilmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID 19, Acil sağlık çalışanları, Anksiyete

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Suzan Havlioğlu

Harran University,
Health Services Vocational School,
Şanlıurfa, Turkey
E-mail: suzanhavlioglu@hotmail.com
Tel: 05055903630

Geliş tarihi / Received:
15.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:
21.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.752467

Introduction

Since the end of December 2019, the Chinese city of Wuhan has reported a novel pneumonia caused by coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is spreading domestically and internationally. On January 30, 2020, the World Health Organization held an emergency meeting and declared the global COVID-19 outbreak a public health emergency of international concern (1).

As the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic accelerates, global healthcare systems have become overwhelmed, leading to great psychological pressure on healthcare workers in the care of critically ill patients with COVID-19 (2). Facing this critical situation, healthcare workers on the front line who are directly involved in the diagnosis, treatment and care of patients with COVID-19 are at risk of developing psychological distress and other mental health symptoms (1). Previous studies have reported adverse psychological reactions to the 2003 SARS outbreak among healthcare workers (3). Studies on the SARS outbreak revealed that healthcare workers experienced acute stress reactions (4,5). Maunder et al. reported that some healthcare workers at Toronto's Mount Sinai Hospital experienced intense emotional reactions during the SARS outbreak, including fear of contagion, feelings of stigmatization, loneliness, boredom, anger, anxiety and a sense of uncertainty. Similar reactions have been described in healthcare workers in the context of a previous botulism outbreak (6).

As the outbreak is ongoing, it is crucial to equip the health care systems and the general public to be medically and psychologically prepared (7). Past studies have shown that HCWs (e.g., paramedics, ambulance personnel, and other HCWs) who were at high risk of exposure of infectious disease outbreak exhibited extreme stress, were emotionally influenced and traumatized, and had extreme levels of symptoms of depression and anxiety (8). Anxiety is known to be a situation that can be experienced by everyone. Anxiety is a common, unpleasant and vague hunch. Health workers who provide COVID-19 care have higher anxiety scores (9,10). A higher vulnerability of developing adverse psychiatric effects has been shown in HCWs serving in emergency departments, intensive care units, and isolation wards compared to those working in other departments, probably because they are first hand exposed to the infected patients, and their work is more challenging (11).

The emergency department (ED) is considered to be a high-risk area as it is often the first stop for febrile patients who later turn out to be suffering from COVID-19. Healthcare workers have to face a tremendous mental burden in addition to physical strain in taking care of patients potentially infected with COVID-19 (12). Little is known about the psychological effects of this type of disease outbreak on healthcare and other hospital workers (13).

The objective of this study was to examine the degree and

sources of anxiety adopted by emergency service employees in Şanlıurfa/Turkey during the outbreak of COVID-19.

Materials and Methods

This descriptive study was carried out in May 2020 at the Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Research and Training Hospital, which is a pandemic hospital. No sampling was made for the study. The population of the study consisted of 101 emergency service employees working during the pandemic of COVID-19, while the sample consisted of 95 employees who agreed to participate (95%).

A descriptive information form prepared by the researchers and the Beck Anxiety Inventory (BAI) were used as the data collection instruments. The data collection forms took approximately 15 minutes to complete. The descriptive information form consisted of 20 questions on the participants' age, gender, education, marital status, years of experience in the profession, position of working with COVID-19 patients, status of using personal protective equipment, status of encountering COVID-19 patients, status of having suspicion of COVID-19, status of positive COVID-19 test results in family or personnel at their institution, status of being quarantined and status of being influenced by news on COVID-19.

Beck Anxiety Inventory

It measures the frequency of anxiety symptoms experienced by the individual. It is a 4-point Likert-type self-report scale including 21 items each scored as 0-3. A high total score indicates a high level of anxiety experienced by the person. In the Beck Anxiety Inventory, 8-15 points indicate mild, 16-25 points indicate moderate and 26-63 points indicate severe anxiety. The inventory was developed by Beck et al. (14) and tested for validity and reliability in Turkish by Ulusoy et al. The Cronbach's alpha coefficient of the scale was found to be 0.93 (15). In this study the Cronbach's alpha coefficient found as 0.83.

The data were analyzed using the SPSS 20.0 package software, while the analyses included descriptive statistics (frequency, percentage, mean) and independent-samples t-test and Kruskal Wallis tests to investigate the intergroup differences. For all statistical analyses, $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Before starting the study, approval was received from the Ethics Board of the Faculty of Medicine at Harran University (decision number 27.04.2020 / 8), permission was obtained from Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Research and Training Hospital, and consent was received from the participants.

Results

Table 1 shows the sociodemographic characteristics of the participants. Among the participants, 35.8% were female, 64.2% were male, and their mean age was 30.08 ± 5.64 . It was observed that the women in comparison to the men

and the doctors and nurses in comparison to other emergency employees experienced more anxiety ($p < 0.05$). According to the Beck Anxiety Inventory, among the participants, 53.7% had mild, 28.4% had moderate and 17.9% had severe levels of anxiety.

Table 1. Distribution of Emergency Service Employees Based on Sociodemographic Characteristics and Anxiety Levels (n=95)

Descriptive Characteristics		Frequency	Percentage	Beck Anxiety Inventory mean score \pm SD	Test Value and Significance
Gender	Male	61	64.2	11.78 \pm 11.70	t=4.12 p=.000
	Female	34	35.8	21.58 \pm 9.89	
Marital Status	Married	47	49.5	14.87 \pm 13.40	t=-3.38 p=.736
	Single	48	50.5	15.70 \pm 10.59	
Age	18-28	49	51,6	14.48 \pm 9.95	t=-6.72 p=.503
	29-48	46	48,4	16.15 \pm 13.93	
Education	High School	14	14,7	13.85 \pm 16.11	KW=2.19 p=.334
	Associate's / Bachelor's	44	46,3	14.45 \pm 11.05	
	Master's/Doctorate	37	38,9	16.83 \pm 11.51	
Occupation	Doctor	32	33,7	17.53 \pm 11.79	KW=18.48 p=.000
	Nurse	44	46,3	17.70 \pm 12.14	
	Other	19	20,0	5.94 \pm 6.75	
Professional Experience	1-5	60	63,2	14.96 \pm 10.95	KW=2.32 p=.313
	6-10	16	16,8	17.87 \pm 10.63	
	11-24	19	20,0	14.15 \pm 16.06	

Table 2. COVID-19-related experiences of emergency service employees

Occupational Characteristics		Frequency	Percentage
Have you met a COVID-19 positive patient?	Yes	78	82.1
	No	17	17.9
Do you use personal protective equipment?	Goggles	52	54.7
	N95 mask	20	21.1
	Surgical mask	95	100
	Coat	65	68.4
	Gloves	85	89.5
	Face shield	50	52.6
Have you experienced COVID-19 suspicion?	Yes	42	44.2
	No	53	55.8
Have you been quarantined?	Yes	4	4.2
	No	91	95.8
Have you heard of COVID-19 positive cases from personnel?	Yes	33	34.7
	No	62	65.3
Did this situation create concern or fear in you?	Yes	35	36.8
	No	60	63.2
Have you been afraid of carrying the virus home?	Yes	92	96.8
	No	3	3.2
How do COVID-19 programs on TV affect you?	Negatively	45	47.4
	No effect	28	29.4
	Increases my knowledge	22	23.2

Table 2 shows the COVID-19-related experiences of the participants. Among the participants, 82.1% stated that they encountered COVID-19-positive patients, 44.2% said they experienced suspicion of COVID-19, and 96.8% stated they were afraid of carrying the COVID-19 virus home. All participants wore surgical masks while working,

89.5% used gloves, 68.4% wore coats, and 52.6% used face shields. 47.4% of the participants stated that the news stories on the media regarding COVID-19 induced a negative effect in them.

Discussion

The COVID-19 pandemic has created a never before seen psychological stress on the people in the world, especially on medical labor. It was determined that, among the emergency service employees who participated in this study 53.7% had mild, 28.4% had moderate and 17.9% had severe anxiety levels. In a study conducted in İzmir in Turkey on paramedics and emergency medicine technicians, when the Beck Anxiety Inventory results were reviewed, it was seen that 90.1% of the participants had mild, 8.6% had moderate and 1.2% had severe anxiety levels (16). A study in China on employees working at a COVID-19 pandemic hospital also determined higher anxiety levels than normal among the healthcare workers (17). Another study at Fujian Provincial Hospital determined that 22.6% of medical personal had mild or moderate and 22.6% had severe anxiety. It was also shown that emergency service employees more anxiety in comparison to those working at clinical services (18). Due to the risk of direct contact with COVID-19-suspicious or confirmed patients and getting infected, as well as concerns of carrying the virus to their families when they meet critical patients, it is an expected result that anxiety levels are higher among emergency service employees who are in the front lines.

In this study, the mean BAI score of the women was higher than that of the men. Considering the literature, it is seen that studies on healthcare workers have found higher anxiety levels among women than men (10,19,20,21). The findings in our study support this. Women have various responsibilities both at home and work life in addition to their positions as spouses and mothers. Considering these roles attributed to women by the society, women experience more anxiety in comparison to men.

In this study, the mean BAI scores of the doctors and nurses were found to be higher than those of other emergency service employees. Doctors and nurses are in close contact with patients in the process of diagnosis, treatment and care for the patients. This increases their risk of being exposed to COVID-19. Additionally, their higher knowledge levels on COVID-19 in comparison to other employees increase their anxiety levels concerning the disease.

In the study, among the participants, 82.1% said they met a COVID-19 patient, 44.2% said they experienced suspicion of COVID-19, and 96.8% stated that they were afraid of carrying the virus home to their families. Another study on healthcare workers at a COVID-19 hospital similarly found that they experienced fears of exposure to COVID-19 at the workplace and carrying the infection to their fam-

illies, as well as failure of accessing tests fast and spreading the infection at work if they developed COVID-19 symptoms (22). Similarly, in a study on healthcare workers in Turkey, healthcare workers stated that they experienced anxiety and stress due to the transmission of the virus to them and the risk of carrying the virus to their families because of their working conditions (23). In Turkey, healthcare workers do not go near their families because of virus transmission concern to partners, children and elderly family members, they stay in places such as hotels and pensions allocated for them by the government.

Among the participants of this study, all were using surgical masks while working, 89.5% were using gloves, 68.4% were using coats, and 52.6% were using face shields. To prevent exposure to COVID-19, it is vitally important to use personal protective equipment (24). Having problems accessing personal protective equipment constitutes a source of stress on healthcare workers (25,26). As problems accessing protective equipment are not encountered in Turkey, the high rate of protective equipment in this study may be an indicator that the healthcare policies of the Republic of Turkey are successful and effective, and the infrastructure of the Ministry of Health is sufficient.

47.4% of the participants stated that news stories on the media regarding COVID-19 produced negative effects on them. The media constantly presents news stories and reports beyond borders to inform people regarding the pandemic situation. The general public and emergency service employees follow up on their governments' attitudes and policies against COVID-19, preventive and protective precautions about COVID-19 and new developments. All these create anxiety on people (27).

Conclusion

COVID-19 is highly contagious and is rapidly spreading. In this process, the anxiety levels of emergency healthcare employees, who are in the front lines, are increasing. It was determined that women in comparison to men and doctors and nurses in comparison to other employees experience more anxiety.

It is needed to take various protective precautions in terms of mental health for emergency service employees. Before developing effective approaches to support emergency service employees, it is important to determine their anxiety levels and sources of anxiety. It is recommended to provide psychological counselling and support to reduce the anxiety levels of emergency service employees.

Ethical Approval: Ethics committee approval was obtained from the Noninvasive Clinic Ethical Committee of the Medical Faculty at Harran University (decision number 27.04.2020 / 8), institution approval of the study was obtained from the Şanlıurfa Mehmet Akif Inan Research and

Training Hospital and consent was obtained from the participants.

References


- Lai J, Ma S, Wang Y. Factors associated with mental health outcomes among healthcare workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA. Netw Open.* 2020;3(3):203976.
- Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. *Critical Care.* 2020;24(1):200.
- Maunder R, Hunter J, Vincent L, Bennet J, Peladeau N, Leszcz M, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ.* 2003;168(10):1245-51.
- Grace SL, Hershenfield K, Robertson E, Stewart DE. The occupational and psychosocial impact of SARS on academic physicians in three affected hospitals. *Psychosomatics.* 2005;46(5):385-91.
- Tam CW, Pang EP, Lam LC, Chiu HF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Hong Kong in 2003: stress and psychological impact among frontline healthcare workers. *Psychol. Med.* 2004;34(7):1197-204.
- Sim K, Chua HC. The psychological impact of SARS: a matter of heart and mind *CMAJ.* 2004;170(5): 811-2.
- Patel A, Jernigan DB. Initial public health response and interim clinical guidance for the 2019 novel coronavirus outbreak-United States, December 31, 2019-February 4, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Feb 7;69(5):140-6.
- McAlonan GM, Lee AM, Cheung V, Cheung C, Tsang KW, Sham PC, et al. Immediate and sustained psychological impact of an emerging infectious disease outbreak on health care workers. *Can J Psychiatry.* 2007;52(4):241-7.
- Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depression and anxiety disorders. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital.* 2011;45(2):65-74.
- Tercan M, Bozkurt FT, Patmano G, Saraçoğlu G, Gür SC. Anxiety and depression differences between the nurses working at a COVID-19 pandemic hospital. *Medical Science and Discovery.* 2020;7(6):526-31.
- Naushad VA, Bierens JJ, Nishan KP, Firjeeth CP, Mohammad OH, Maliyakkal AM, et al. systematic review of the impact of disaster on the mental health of medical responders. *Prehosp Disaster Med.* 2019;34(6):632-43.
- Wonga TW, Yaub JKY, Chanb CL, Kwongd RSY, Hoc SMY, Laua CC, et al. The psychological impact of severe acute respiratory syndrome outbreak on healthcare workers in emergency departments and how they cope. *Eur J Emerg Med.* 2005;12(1):13-8.
- Nickell LA, Crighton E, Tracy SC, Al-Enazy H, Bolaji Y, Hanjrah S, et al. Psychosocial effects of SARS on hospital staff: survey of a large tertiary care institution. *CMAJ.* 2004;170(5):793-8.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* 1988;56(6):893-7.
- Ulusoy M, Sahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory; psychometric properties. *J Cogn Psychother.* 1998;12:163-72.
- Kizil M, Üstünkarlı N, Erginer DK, Şermin M. Stress levels of paramedics and emergency medical technicians and stressor factors at 112 emergency ambulances in Izmir. *Hastane Öncesi Dergisi.* 2016;1(1): 43-54
- Wu K, Wei X. Analysis of psychological and sleep status and exercise rehabilitation of front-line clinical staff in the fight against COVID-19 in China. *Med Sci Monit Basic Res.* 2020; 26:924085.
- Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res.* 2020;288:112936.
- Demiral Y, Akvardar Y, Ergör A, Ergör G. The impact of job satisfaction on anxiety and depression levels among university physicians. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2006;3:157-64.
- Pıçakçief M. Working Life and Anxiety. *TAF Prev Med.* 2010;9:367-

74.

21. Nia HS, Lehto RH, Abbas Ebadi A, Peyrovi H. Death anxiety among nurses and healthcare professionals: a review article. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016;4(1): 2–10.
22. Shanafelt T, Ripp J, Trockel M. Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Healthcare Professionals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA*. 2020;323(21):2133-4.
23. Eriş H, Ayhan Z. COVID-19 perceptions and attitudes of health workers in turkey. *JCR*. 2020; 7(12): 1142-50.
24. Huang L, Lin G, Tang L, Yu L, Zhou Z. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic. *Crit Care*. 2020;27;24(1):120.
25. Maben J, Bridges J. Covid-19: Supporting nurses' psychological and mental health. *J Clin Nurs*. 2020;00:1–9.
26. Kim Y. 2018. Nurses' experiences of care for patients with Middle East respiratory syndrome-coronavirus in South Korea. *Am J Infect Control*. 2018;46 (7):781-7.
27. Roya D, Tripathya S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kaushal V. Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102083.

Circumcision Complications: Our Eight-Year Experience

Sünnet Komplikasyonları: Sekiz Yıllık Deneyimimiz

Mustafa Erman DÖRTERLER¹ 

1 Harran University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Sanliurfa, Turkey

Abstract

Background: Most circumcision practices in our country are still carried out by medical officers or circumcisers. The present study aims to determine the types of circumcision complications, their frequencies and possible causes.

Materials and Methods: A total of 103 patients between 0-18 years of age, who were admitted to the Pediatric Surgery Clinic of our hospital due to circumcision complaints between January 2012 and December 2019, were included in the study. The demographic data, treatments, and clinical follow-up of the patients were obtained from file records retrospectively.

Results: The mean age of the patients was 3.9 ± 3.8 years. Of the circumcisions, 58 (56.3%) were performed at home or in a health cabin, while 45 (43.7%) were conducted in a hospital setting. Of these, 68 (66%) were performed by a circumciser or health officer, and 35 (34%) by a physician. The most common early circumcision complication was penile hemorrhage or hematoma (25.2%) and the most common late circumcision complication was inadequate circumcision and glans adherent skin bridges (17.5%). The major complications were glans penile amputation, necrosis, and excessive incision of the penis skin in 7 (6.7%) patients. Of these patients, 6 (85.7%) were circumcised by a health officer or circumciser.

Conclusions: Circumcision is a surgical procedure that should be performed by specialist physicians where the necessary conditions for the surgical procedure are met. As society becomes more aware of this issue, the frequency of circumcision complications and the risk of severe complications will decrease.

Key Words: Child, Circumcision, Complication, Surgery

Öz.

Amaç: Sünnet, dünyada en sık yapılan cerrahi işlemdir. Ülkemizde halen sünnetlerin büyük bir kısmı sağlık memurları veya sünnetçiler tarafından yapılmaktadır. Amacımız sünnete bağlı komplikasyon türlerini, sıklığını ve olası nedenlerini belirlemek.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2012 ile Aralık 2019 tarihleri arasında sünnete bağlı şikayetler nedeni ile hastanemiz Çocuk Cerrahisi Kliniği'ne başvuran ve sünnet komplikasyonu saptanan 0-18 yaş arasında toplam 103 hasta alındı. Hastaların demografik verileri, uygulanan tedaviler ve klinik izlemleri retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi.

Bulgular: Hastalarının yaş ortalaması $3,9 \pm 3,8$ yıl saptandı. Sünnetlerin 58'i (%56,3) ev veya sağlık kabininde, 45'i (%43,7) hastane koşullarında yapıldı. Bunların 68'i (%66) sünnetçi veya sağlık memuru tarafından, 35'i (%34) doktor tarafından yapıldı. En sık erken dönem sünnet komplikasyonu penil kanama veya hematoma (%25,2), en sık geç dönem sünnet komplikasyonu yetersiz sünnet ve glansa yapışık cilt köprüleri (%17,5) olduğu saptandı. Hastaların 7'sinde (%6,7) majör komplikasyon (glans amputasyonu, penis cildinde nekroz ve sünnet derisinin fazla kesilmesi) saptandı. Bu hastaların 6'sı (%85,7) sağlık memuru veya sünnetçi tarafından sünnet edildi.

Sonuç: Sünnet, cerrahi işlem için gerekli şartların sağlandığı koşullarda uzman doktorlar tarafından yapılması gereken cerrahi bir işlemdir. Bu konuda toplumun bilinçlenmesi ile sünnete bağlı hem komplikasyonların sıklığı hem de ağır komplikasyon riski azalacaktır.

Anahtar kelimeler: Cerrahi, Çocuk, Komplikasyon, Sünnet

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Mustafa Erman DÖRTERLER, MD

Assistant Professor of Pediatric
Surgery
Harran University
Faculty of Medicine
Department of Pediatric Surgery
Şanlıurfa, Turkey
Telephone: +905053483200
Fax: +90 4143444444
E-mail: m.e.dorterler@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
02.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:
24.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.762906

Introduction

Circumcision, as applied to males, is one of the most common surgical procedures in the world. Apart from medical reasons, circumcision is performed to protect against sexually transmitted diseases, as well as mostly for traditional and religious reasons (1,2). Surgical removal of the foreskin partially or completely to reveal the head of the penis is defined as circumcision. This surgical procedure is applied in almost every region of the world, although its frequency varies by region. Around 37-39% of males in the world are circumcised and this rate is much higher in Islamic countries (3,4). In Western society, circumcision is performed more frequently in the neonatal period due to medical indications, while in developing countries; circumcision is performed outside medical centers for traditional or religious reasons, mostly by people who have not received surgical training (5). Complications related to factors such as anatomical anomalies, clinical comorbidities, surgical methods used, and age of patients are seen in 1-4% of all circumcision procedures. When circumcision is performed without sufficient experience and in inappropriate conditions, the risk of complications increases even more (2,3). Circumcision complications are classified as early and late complications. Mild complications such as pain, bleeding, edema, and inadequate skin excision may occur in the early period, while infection, the formation of skin bridges between the penis shaft and the glans penis, urinary retention, meatal stenosis, meatal ulcer, and fistulas can be seen in the late period (2,6). Serious complications such as death and glans amputation may also occur, but rarely (5). In this study, the types and frequency of complications and their possible causes were investigated in relation to patients who were admitted to our hospital with circumcision complaints and who were determined to have complications related to circumcision.

Materials and Methods

A total of 103 patients, aged 0-18 years, who applied to our Pediatric Surgery Clinic in relation to complaints due to circumcision between January 2012 and December 2019, were included in this cross-sectional retrospective study. The age upon application of the patients, those who performed the circumcision, the centers and environments in which it was performed, the type of anesthesia applied, types of complications, the treatment applied, and the clinical follow-up of the patients were obtained from file records. Information about the method of circumcision applied could not be obtained. The study was carried out with the approval of the Ethics Committee for Non-Drug Clinical Research of Harran University Medical School (Dated 30.06.2020 /No 24204)

For the treatment of complications, surgical excision was applied for epidermal granuloma, inclusion cysts, poor

wound healing; repair for acquired hypospadias; antibiotic therapy and dressing for infections; reimplantation for glans penis amputation (Figure 1); surgical revision for acquired phimosis, inadequate circumcision, and skin bridges adherent to the glans, penile curvature, and hemostasis; revision for penile hemorrhage or hematoma; meatoplasty for meatal stenosis; placement of a skin graft for necrosis in the penile skin, and excessive cutting of the foreskin (Figure 2); a dorsal slit application for plastibell induced strangulation of the glans, and bladder decompression for urinary retention.



Figure 1. a) Total glans amputation view after circumcision, b) View after the reimplantation of penile glans.



Figure 2. a) Insufficient epithelial view at the incision site after circumcision due to excessive cutting of the foreskin, b) View after replacement of the excessively cut foreskin with skin grafts

Results

The mean age of the 103 patients was 3.9 ± 3.8 years. Of the patients, 58 (56.3%) were circumcised at home or in a health cabin and 45 (43.7%) under hospital conditions, while 68 (66%) were circumcised by a circumciser or health officer, and 35 (34%) by a physician. Of those who were circumcised by a physician, 6 (17.1%) were circumcised by

the family physician and 29 (82.9%) by a specialist physician. A total of 9 (8.7%) patients circumcised by a specialist physician were circumcised under operating-room conditions, and the remaining patients were circumcised under local anesthesia.

Table 1. Circumcision complications and treatments

Complication	Number of Patients n (%)	Treatment
Epidermal granuloma and inclusion cyst	8 (7.8%)	Surgical excision
Acquired hypospadias	2 (1.9%)	Surgical repair
Infection	9 (8.7%)	Antibiotherapy and dressing
Glans penis amputation	2 (1.9%)	Reimplantation
Acquired phimosis	9 (8.7%)	Surgical revision
Bleeding or hematoma	26 (25.2%)	Hemostasis and revision
Bad wound healing	8 (7.8%)	Surgical excision
Meatus stenosis	4 (3.9%)	Meatoplasty
Necrosis in the skin of the penis	2 (1.9%)	Skin grafting
Plastibell induced strangulation of the glans	7 (6.8%)	Dorsal slit application
Excessive cutting of the foreskin	3 (2.9%)	Skin grafting
Inadequate circumcision, and skin bridges adhering to the glans penis	18 (17.5%)	Surgical revision
Penile rotation	4 (3.9%)	Surgical revision
Urinary retention	1 (1%)	Bladder decompression
Total	103	

The complications observed were epidermal granuloma and inclusion cyst in 8 (7.8%), acquired hypospadias in 2 (1.9%), infection in 9 (8.7%), glans penile amputation in 2 (1.9%) (one total, one partial), acquired phimosis in 9 (8.7%), penile bleeding or hematoma in 26 (25.2%), poor wound healing in 8 (7.8%), meatal stenosis in 4 (3.9%), necrosis of the skin of the penis in 2 (1.9%), plastibell induced strangulation of the glans in 7 (6.8%), excessive skin cuts in 3 (2.9%), inadequate circumcision and glans-adherent skin bridges in 18 (17.5%), penile rotation in 4 (3.9%), and urinary retention in 1 (1%) patient (Table 1).

The major complications were glans penile amputation, necrosis, and excessive incision of the penis skin in 7 (6.7%) patients. Of these patients, 6 (85.7%) were circumcised by a health officer or circumciser. Necrosis developed in 2 patients who underwent reimplantation after glans penile amputation.

Discussion

Although it is a surgical procedure, it is evident that circumcision is widely applied today by health officers, who are not surgically trained, or by untrained people called circumcisers (7). In this eight-year cross-sectional retrospective study, it was found that the majority of circumcision complications were seen in circumcision procedures performed under unfavorable conditions by health officers and circumcisers, and almost all of the severe complications occurred after circumcisions performed by them. In addition,

the most common early circumcision complications were bleeding and hematoma and late complications were inadequate circumcision, and skin bridges adhering to the glans penis.

In many studies, it was reported that circumcision was a surgical procedure with a low complication rate (8,9). In the study by Tuncer *et al.*, the complication rate was reported as 1% in 2062 patients who were circumcised (10). However, as in our country, circumcision procedures are carried out by health officers and circumcisers in many countries. Bhat *et al.* reported that 59 patients, who presented with circumcision complications in India, were circumcised by non-specialists (11). Similarly, Ceylan *et al.* reported that 45 (94%) of 48 patients, who were admitted with circumcision complications between 1995 and 2004 in Turkey, were circumcised by circumcisers (12). Özdemir *et al.* reported that 5% of circumcision complications were due to circumcisions performed by physicians, 10% due to circumcisions performed by health officers and 85% due to circumcisions performed by circumcisers (13). In the present study, however, it was found that 66% of the cases were circumcised by health officers or circumcisers. In addition, 56.3% of circumcisions were made at home or in a health cabin. It is thought that the reason for the relatively low number of circumcisions performed by health officers or circumcisers as compared to the figures cited in the literature is that increasing levels of societal awareness have led to a preference for hospitals.

The most serious complication of circumcision is amputation of the penis or glans penis, with an inappropriate circumcision method the most significant cause (14). In a series of 6 patients with major circumcision complications such as excess circumcision, penile necrosis, and penile amputation, Ince *et al.* reported that all patients were circumcised by circumcisers (15). Similarly, in the present study, 85.7% of the major complicated cases were circumcised by circumcisers.

Numerous studies have reported that bleeding is the most common complication in the early post-circumcision period. As with mass circumcision feasts, it is often seen as a result of hasty manipulations that do not comply with appropriate hemostatic rules or a lack of evaluation for pre-circumcised bleeding diathesis. Bleeding and penile hematoma often require revision (16,17). In a study by Gold *et al.*, bleeding was the most common complication in 167 patients admitted to the emergency department due to circumcision (18). Çeçen *et al.* reported that 1.65% of 2,220 patients, who were circumcised, had bleeding complications and this was the most common early complication (19). In the present study, similar to the literature, the most common early circumcision complication was found to be bleeding.

Although there are various types of complications in the late period after circumcision, 84.6% of complications were

reported to be inadequate circumcision and skin bridges adhering to the glans penis in a study by Kim *et al.*(20). Similarly, in a study by Talini *et al.*, it was reported that the most common complication was adherent skin bridges between the foreskin and the glans penis (21). In the present study, similar to the literature, the most common late period circumcision complication was inadequate circumcision, and skin bridges adhering to the glans penis.

Plastibell clamp, a fast and easy method for circumcision which is frequently preferred, has been used since 1956 and many studies have found complications related to its use (22,23). In a study by Bastos Netto *et al.*, 32 of 119 patients circumcised using a plastic ring were found to have complications, and 6 (5.4%) of these complications were associated with the direct plastibell clamp. It was reported that the plastibell clamp caused severe pain in 5 and in glans penis strangulation in 1 of these patients (24). Gold *et al.* reported that 58.7% of complications related to circumcision procedures performed outside a hospital developed due to the use of the plastibell clamp (18). In the present study, 4 of the 7 patients, circumcised by physicians, had plastibell-induced strangulation of the glans penis. It is thought that larger studies are needed with respect to complications related to the use of the plastibell clamp in circumcision procedures.

As per the literature, complications can be seen in circumcision revisions also. In a study by Brisson *et al.* it was reported that 1.8% of complications developed in circumcision revisions (25). In the present study, in accordance with the studies in the literature, necrosis developed in 2 patients who underwent glans penis reimplantation.

The major limitations of our study are its retrospective design. In addition, we do not have data on the number of patients circumcised by each group. One of the important steps to reduce complications is to standardize the procedure of circumcision. The ideal age of circumcision is one of the most discussed issues in this sense. While circumcision is widely carried out in the newborn period in western society, it is performed at a later age in our country (26). In order to gain the licence to perform circumcision, which training a medical staff shall receive should be determined according to the medicolegal regulations of that country's surgical boards. Similar standards have been set in USA by the American Urological Association (27) as well as The American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists.

Conclusion

Circumcision is the most common surgical procedure applied to males both in our country and globally. It is an important procedure that should be performed by physicians and trained people at an appropriate age, via the use of an appropriate surgical method in a hospital setting and with adequate equipment. However, it often involves undesirable

complications, as it is practiced in non-sterile environments by untrained health officers or circumcisers. Most of these complications can be avoided by the use of specialists where appropriate surgical and postoperative care are taken.

Ethical Approval: *The study was carried out with the approval of the Ethics Committee for Non-Drug Clinical Research of Harran University Medical School (Dated 30.06.2020 /No 24204)*

References

1. Prabhakaran S, Ljuhar D, Coleman R, Nataraja RM: Circumcision in the paediatric patient: a review of indications, technique and complications. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:1299-1307.
2. Krill AJ, Palmer LS, Palmer JS. Complications of circumcision. *ScientificWorldJournal.* 2011;11:2458-68.
3. Weiss HA, Larke N, Halperin D, Schenker I. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: A systematic review. *BMC Urol.* 2010;10:2.
4. Morris BJ, Wamai RG, Henebeng EB, Tobian AA, Klausner JD, Banerjee J, et al. Estimation of countryspecific and global prevalence of male circumcision. *Popul Health Metr.* 2016;14:4.
5. Thorup J, Thorup SC, Ifaoui IB. Complication rate after circumcision in a paediatric surgical setting should not be neglected. *Dan Med J.* 2013;60(8):A4681.
6. American Academy of Pediatrics. Circumcision policy statement. *Pediatrics.* 2012;130:585-86.
7. Harrison N, Eshleman J, Ngugi P. Ethical issues in the developing world. *Br J Urol.* 1995;76:93-96.
8. Thorup J, Thorup SC, Ifaoui IB. Complication rate after circumcision in a paediatric surgical setting should not be neglected. *Dan Med J.* 2013;60(8):A4681.
9. Arlen AM, Merriman LS, Heiss KF, Cerwinka WH, Elmore JM, Masad CA, et al. Emergency room visits and readmissions after pediatric urology surgery. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):712-16.
10. Tuncer AA , Ayar Erten AA. Examination of Short and Long Term Complications of Thermocautery, Plastic Clamping, and Surgical Circumcision Techniques. *Pak J Med Sci.* 2017;33(6):1418-23.
11. Bhat NA, Raashid H, Rashid KA. Complications of Circumcision. *Saudi J Med Med Sci.* 2014;2:86-89.
12. Ceylan K, Burhan K, Yilmaz Y, Can S, Kuş A, Mustafa G. Severe Complications of Circumcision: An Analysis of 48 Cases. *J Pediatr Urol.* 2007;3(1):32-35.
13. Ozdemir E. Significantly Increased Complication Risks With Mass Circumcisions. *Br J Urol.* 1998;81(4):652.
14. Dörterler ME, Kocaman OH, Boleken M, Günendi T. Sünnet Sonrası Glans Penis Amputasyonu . *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2016;13(3):257-260 .
15. İnce B, Dadacı M, Altuntaş Z, Bilgen F. Rarely Seen Complications of Circumcision, and Their Management. *Turk J Urol.* 2016;42(1):12-15
16. Naji H, Mustafa R. Circumcision of preschool boys in Baghdad, Iraq: prevalence, current practice and complications. *Front. Med.* 2013;7:122-25.
17. Benli E, Koca O. Circumcision research in Bingol province. *The New J Urol.* 2011;6:22-25.
18. Gold G, Young S, O'Brien M, Babl FE. Complications following circumcision: Presentations to the emergency department. *J Paediatr Child Health.* 2015;51(12):1158-63.
19. Çeçen K, Kocaaslan R, Karadağ MA, Demir A, Cebeci OÖ, Uslu M. Evaluation about complications of specialists in 2220 circumcision cases. *Medical Journal of Kocaeli* 2014;1:11-14.
20. Kim JK, Koyle MA, Chua ME, Ming JM, Lee MJ, Kesavan A, et al.

Assessment of risk factors for surgical complications in neonatal circumcision clinic. *Can Urol Assoc J.* 2019;13(4):E108-E112.

21. Talini C, Antunes LA, Carvalho BCN, Schultz KL, Del Valle MHCP, Aranha Junior AA, et al. Circumcision: Postoperative Complications That Required Reoperation. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(3):eAO4241

22. Bode CO, Ikhisemogie S, Ademuyiwa AO. Penile injuries from proximal migration of the Plastibell circumcision ring. *J. Pediatr Urol.* 2010;6:23-27.

23. Nagdeve N, Naik H, Bhingare P, Morey S. Parental evaluation of postoperative outcome of circumcision with Plastibell or conventional dissection by dorsal slit technique: a randomized controlled trial. *J. Pediatr Urol.* 2013;9:675-82.

24. Bastos Netto JM, Gonçalves de Araújo JJr, Noronha MF, Passos BR, Lopes HE, Bessa Jd Jr, et al. A prospective evaluation of Plastibell® circumcision in older children. *Int Braz J Urol.* 2013;39(4):558-64.

25. Brisson PA, Patel HI, Feins NR. Revision of circumcision in children: Report of 56 cases. *J Pediatr Surg.* 2002;37(9):1343-4

26. Yavuz M, Demir T, Dođangun D. The effect of circumcision on the mental health of children: a review. *Turk Psikiyatri Derg* 2011; 23:63-70.

27. The American Urological Association Circumcision Guideline available at; <http://www.auanet.org/guidelines/circumcision>

Acil Serviste Minör Pediatrik Kafa Travmasında Hematolojik Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Clinical Significance of Hematological Markers in Pediatric Patients Presenting to the Emergency Department with Minor Head Trauma

Hasan BÜYÜKASLAN¹ , Ahmet GÜZELÇİÇEK² , İbrahim Halil YASAK¹ 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp AD. Şanlıurfa

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD. Şanlıurfa

Öz.

Amaç: Çocukluk yaş grubunda morbidite ve mortalitenin en sık sebebi kafa travmalarıdır. Kafa travması olan çocuklarda beyin tomografisi (BT) için çeşitli protokoller tanımlanmıştır. Bunlarda klinik değerlendirmeler ön plana çıktığı için acil servislere uygunsuz, abartılı hasta şikâyetleri veya aşırı iş yükü yoğunluğu nedeniyle beyin tomografisi çekimi için karar vermek zor olabilir. Çalışmamızda minör pediatrik kafa travmalı hastalarda, BT gerekliliğine karar verme aşamasında nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranının (TLO) yol gösterici olup olamayacağını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Hastanemiz acil servisine 1 Ocak 2015- 31 Ekim 2018 tarihleri arasında izole minör pediatrik kafa travması ile başvuran toplam 195 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastalar, BT sonucuna göre 2 gruba ayrıldı: BT de minör patoloji olan hastalar (n= 96 hasta, Grup 1) ve BT sonucu normal olan hastalar (n= 99, Grup 2). (Grup 1 içerisindeki hastalar, medikal ve cerrahi tedavi almalarına göre iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında rutin hematolojik parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 2 ile karşılaştırıldığında, grup 1'de, nötrofil sayısı, lökosit sayısı, NLO ve TLO anlamlı derecede daha yüksekti (tümü için p<0.05). Ek olarak, alt grup analizlerinde; grup 1'de cerrahi tedavi gereken hastalarda NLO ve TLO medikal izlem gerektiren hastalara anlamlı derecede yüksekti (tümü için p<0.05). Yapılan Receiver operating characteristic (ROC) analizinde NLO'nun ≥ 1.74 olmasının %88 sensitivite ve %81 spesifiteyle, TLO'nun da ≥ 108.1 olmasının %69 sensitivite ve % 67 spesifiteyle minör kafa travmasında patolojiyi ön gördüğü tespit edildi.

Sonuç: Minör kafa travmalarında NLO ve TLO'nun yüksekliği BT çekimi gerekliliği için yol gösterici olabilir. Ek olarak, bu parametreler patoloji saptanması durumunda uygulanacak tedavi yöntemini seçmede de yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik değerler; Acil servis, Minör kafa travması

Abstract

Background: The most common cause of morbidity and mortality in childhood is head injuries. Various protocols have been described for brain tomography (BT) in children with head trauma. Because clinical evaluations come to fore in these, it may be difficult to decide for brain tomography necessity due to inappropriate, exaggerated patient complaint or excessive workload intensity in emergency departments. In our study, we aimed to investigate whether neutrophil-lymphocyte ratio (NLO) and platelet-lymphocyte ratio (PLO) can be a guide in decision-making of necessity in patients with minor pediatric head trauma.

Materials and Methods: The files of 195 patients who were admitted to our hospital emergency department with an isolated minor pediatric head injury between January 1, 2015 and October 31, 2018 were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups according to CT result: Patients with minor pathology in CT (n = 96 patients, Group 1) and patients with normal CT results (n = 99, Group 2). Patients in group 1 were also divided into two groups according to their medical and surgical treatment. Routine hematological parameters were compared between the groups.

Results: When compared to group 2, neutrophil count, leukocyte count, NLO and PLO were significantly higher in group 1 (p <0.05, for all). In subgroup analysis; patients who required surgical treatment were significantly higher NLO and PLO levels than patients who required medical follow-up in group 1 (p <0.05 for all). In the Receiver operating characteristic (ROC) analysis, it was found that NLO ≥ 1.74 predicted minor head trauma with a sensitivity of 88% and specificity of 81%, while PLO was ≥ 108.1 predicted it with a sensitivity of 69% sensitivity and specificity of 67%.

Conclusion: The increase of NLO and PLO may be a guide for detecting the necessity of BT in minor head traumas. In addition, these parameters can also be helpful in choosing the treatment method to be applied if pathology is detected.

Key words: Hematological markers; Emergency room; Minor head trauma

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Hasan Büyükaslan

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı Osmanbey
Kampüsü / Şanlıurfa

e-mail:
hasanbuyukaslan@hotmail.com
Tel: 05306446845

Geliş tarihi / Received:

06.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:

24.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.763756

Giriş

Çocukluk döneminde acil servise (AS) en sık gelmesebep-lerinden birisi kafa travmalarıdır(1). Yıllık görülme sıklığı 1850 / 100.000 (0-4 yaş) olarak tahmin edilmektedir ve bunların çoğunluğunu (%80-90) minör kafa travmaları oluşturmaktadır (1). Kafa / vücut yüzey alanı oranı çocuklarda yetişkinlere göre daha büyük olduğundan ve kafatası kemikleri ince olduğundan, kafa içi yapılar yeterince korunamaz (2). Bu sebeple beyin hasarı pediatrik travma hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (2). Çocukluk çağındaki minör kafa travmaları; intrakraniyal yaralanmaya oluşturmayan, Glaskow Koma Skalası (GKS) skoru 14-15 olan ve daha sonraları sekel bırakmayan kafa yaralanması olarak tanımlanmaktadır (3). Bunların bir kısmında kafa travması küçük olmasına rağmen klinik olarak önemli travmatik beyin hasarı küçük bir kısımda gelişebilir GKS, acil kafa travması geçiren hastalarda beyin hasarının klinik seviyesini ölçmek için sık olarak kullanılır ve hastalar buna göre sınıflandırılır (3). Bununla birlikte, pediatrik hastalarda skorlama zor olabilir, çünkü sütürler çocuklarda açık kalır ve intrakraniyal boşluktaki lezyonlar nörolojik semptomlar gelişmeden önce oldukça büyük olabilir. Ek olarak, bir çocuğun kafatası son derece esnek ve basınç altında deforme olur ve çocuklarda travma, belirgin bir kırık olmadan önemli deformitelere ve yırtılmaya neden olabilir (5). Beyin tomografisi (BT) kullanımı ve çocuklarda klinik skorlama sistemlerinin kısıtlamaları ile ilgili endişeler nedeniyle, nesnel, laboratuvar tabanlı bir öngörücüye ihtiyaç vardır. Nötrofil, lenfosit, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve trombosit-lenfosit oranı (TLO) inflamatuvar bir süreci gösterdiği bilinmektedir (6). Kafa travmalarında kafa içi olayların patofizyolojisinde, kafa travmasından hemen sonra meydana gelen fiziksel hasarı ikincil doku hasarı takip eder. Travma sonrası inflamatuvar yanıt, doku hasarına yol açan olaylar zincirindeki bağlantılardan biridir (5).

Çalışmamız izole pediatrik kafa travması ile acil servise başvuran ve GKS'si 15 olan hastalara odaklanmıştır. Amacımız, minör pediatrik kafa travmalı hastalarda, BT gerekliliğine karar verme aşamasında NLO ve TLO'nun yol gösterici olup olamayacağını araştırmaktır. Ek olarak, BT' de patoloji saptanan hastalarda uygulanan tedavi tipi ile bu parametreler arasında bağlantı olup olmadığını belirlemek istedik.

Materyal ve Metod

Hastanemiz acil servisine 1 Ocak 2015- 31 Ekim 2018 tarihleri arasında izole minör pediatrik kafa travması ile başvuran toplam 195 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. GKS skorları 15'in altında olan hastalar, birden fazla travma, fokal nörolojik defisiti, uzamış nöbeti, çocuk istismarı olan, travma öyküsü açık olmayanlar ve vital bulguları stabil olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar; BT taramasında patoloji saptananlar (grup1) ve BT taraması normal olanlar (grup2) diye iki gruba ayrıldı. Grup 1

medikal ve cerrahi tedavi almalarına göre iki gruba ayrıldı. Hastaların dosyalarını incelerken, demografik özellikleri, ayrıntılı nörolojik muayeneleri, travma nedenleri ve hastaların şikâyetleri (baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç kaybı ve nöbet süresi) kaydedildi. Bu hastalardan alınan rutin tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerin sonuçları, BT tarama sonuçları, hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmadığı, yapılan tedavi ve hastaların son durumu kaydedildi. Kontrastsız BT taraması, acil servis kabulünden 30-60 dakika içinde 16 dilimli Toshiba Asteion TSX-021B (Toshiba Medical Systems Corporation) ile gerçekleştirildi. BT taraması değerlendirilirken epidural hematoma, subdural hematoma, intrakraniyal kontüzyon ve hematomlar, subaraknoid kanama, serebral ödem, pnömosefali ve kafatası kırıkları patolojiler olarak kabul edildi. Kafatası ve kafa içi yapıların dışında hematoma ve kesikler patoloji olarak kabul edilmedi. Hastaların ve kontrollerin kanı alındı ve 3 ml etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tüplerinde toplandı. Acil servise başvurunun ilk gününde Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW), Ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama korpüsküler hacim (MCV), beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin, lenfosit, nötrofil ve trombosit sayımlarını içeren tam kan sayımı (CBC) yapıldı. NLO, mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile TLO ise trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünerek ile hesaplandı. CBC, otomatik bir analiz cihazı (Cell Dyn Ruby 3200, Abbott Laboratories, Santa Clara, CA, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (15/06/2019-E.24452).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel Analizler SPSS 23.0 yazılımı (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogrov-Smirnov testi yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak sunuldu ve Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Hematolojik parametrelerin tanısal performansını değerlendirmek için Receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanıldı. P değerinin ≤ 0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 195 hastanın 149'u (%61,03)erkek,76'sı (%38,97) kadındı. Yapılan BT çekimlerinde 96 hastada BT' de patoloji olduğu tespit edilirken (Grup 1, n = 96), 99 hastada BT' de herhangi bir patoloji olmadığı saptandı (Grup 2, n = 99 hasta). Grup1'deki hastaların 53'ünde (%27.2) kafatası kırığı ve 43'ünde (% 22.05) intrakraniyal kanama (21epidural hematoma, 20 subdural hematoma, 2 subaraknoid kanama) mevcuttu. Doksan altı hasta (%49.23) hastaneye yatırıldı ve 36 (%18.46) hasta cerrahi tedavi gerektirdi. Çalışmanın sonunda hastaların tümü taburcu edildi. BT' de patoloji saptanan ve saptanmayan hastaların de-

mografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ancak, grup 1'deki hastalarda lökosit, nötrofil, trombosit, NLO ve TLO'nun anlamlı olarak daha yüksek olduğu, lenfosit sayısının ise anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. BT'de patoloji saptanan ve saptanmayan hastaların demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (mean±SD) (n = 96)	Grup 2 (mean±SD) (n = 99)	P
Yaş, yıl	4.1±4.1	4.2±4.3	0.678
Cinsiyet (Erkek/Kız)	60/36	59/40	0.678
Lökosit, × 103/μL	15.7±4.9	9.6±2.7	<0.001
Nötrofil, × 103/μL	10.7±3.3	4.2±4.3	<0.001
Lenfosit, × 103/μL	3.5±1.5	4.1±1.8	0.039
Hemoglobin, g/dL	12.2±1.7	12.6±1.3	0.261
MCV, fL	76.9±5.3	78.2±7.4	0.389
MPV, fL	6.6±1.0	6.5±1.2	0.417
RDW, %	12.7 (1.8)	12.6 (1.5)	0.984
Trombosit, × 103/μL	423.0±91.6	335.8±87.7	<0.001
NLO	3.8±3.1	1.3±1.1	<0.001
TLO	129.95±95.67	86.80±54.32	<0.001

BT: beyin tomografisi, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

Grupların karşılaştırmasında Student's t-testi ve ki kare testi kullanılmıştır.

Tablo 2. Grup 1 hastalarda cerrahi tedavi ve medikal takip gerektiren hastaların demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Cerrahi tedavi (mean±SD) (n = 36)	Medikal tedavi (mean±SD) (n = 60)	P
Yaş, yıl	3.00±6.75	2.50±3.75	0.260
Cinsiyet (Erkek/Kız)	21/15	39/21	0.514
Lökosit, × 103/μL	17.52±4.05	14.62±5.00	<0.001
Nötrofil, × 103/μL	12.05±3.12	9.84±3.21	<0.001
Lenfosit, × 103/μL	2.21±0.77	4.30±1.31	<0.001
Hemoglobin, g/dL	11.80±1.87	12.40±1.87	0.086
MCV, fL	77.69±6.19	76.51±4.77	0.298
MPV, fL	6.49±1.07	6.65±0.98	0.401
RDW, %	12.87(12.89)	12.55(1.39)	0.768
Trombosit, × 103/μL	389.87±71.70	442.86±96.85	0.026
NLO	6.06±3.85	2.51±1.25	<0.001
TLO	187.40±76.82	107.16±50.66	<0.001

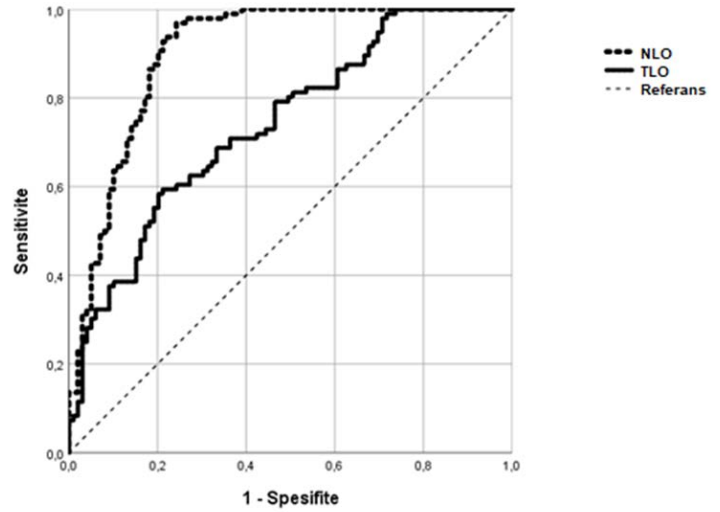
MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

Grupların karşılaştırmasında Student's t-testi ve ki kare testi kullanılmıştır.

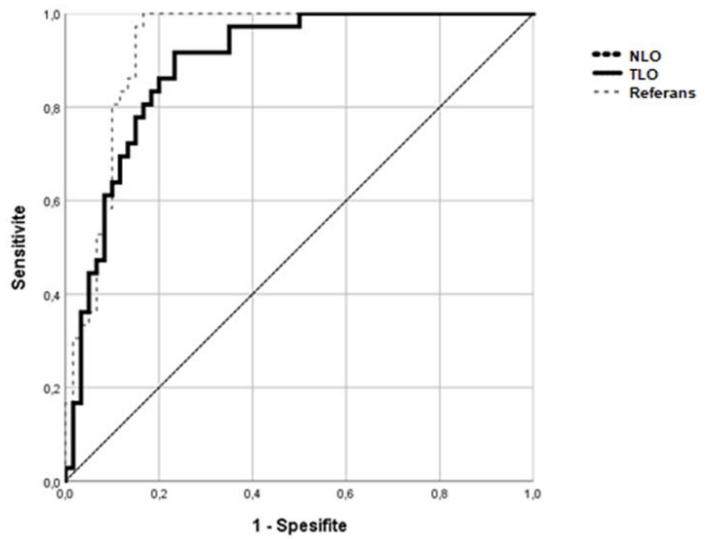
Alt grup analizlerine bakıldığı zaman, grup 1'deki hastaların 36 tanesinin cerrahi olarak tedavi edildiği, 60 hastanın ise medikal olarak takip edildiği görüldü. Cerrahi tedavi gerektiren hastalarda, medikal takip edilen hastalara göre lökosit, nötrofil, trombosit, NLO ve TLO'nun anlamlı olarak daha yüksek olduğu, lenfosit sayısının ise anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi (Tablo 2).

Yapılan ROC analizlerinde; NLO'nun 1.74 ve üzerindeki değerlerin %88 sensitivite ve %81 spesifiteyle (eğri altındaki alan=0.903) ve TLO'nun da 108.1 ve üzerindeki değerlerin %69 sensitivite ve %67 spesifiteyle (eğri altındaki alan=0.741) minör kafa travmasında patolojiyi gördüğü

saptandı (Şekil1). Öte yandan, Grup 1 hastalarının alt grup analizinde ise NLO'nun 3.34 ve üzerindeki değerlerin %97 sensitivite ve %85 spesifiteyle (eğri altındaki alan=0.929) ve TLO'nun da 144 ve üzerindeki değerlerin %83 sensitivite ve %81 spesifiteyle (eğri altındaki alan=0.891) minör kafa travmasında cerrahi tedaviyi gördüğü saptandı (Şekil 2).



Şekil 1. Minör kafa travması için yapılan Receiver operating characteristic (ROC) analizi.



Şekil 2. Minör kafa travmasında cerrahi tedavi ve medikal tedavi gerekliliği için yapılan Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi.

Tartışma

Çalışmamızda lökosit, nötrofil, trombosit, NLO ve TLO gibi parametrelerin, acil servise izole minör kafa travması ile başvuran ve BT'de patoloji saptanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk. Ek olarak, BT'de patoloji saptanıp cerrahi tedavi gereksinimi bulunan hasta-

larda da medikal tedavi ile takip edilen hastalara göre lökosit, nötrofil, trombosit, NLO ve TLO'nun anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Çalışmamız, NLO ve TLO gibi basit belirteçlerin minör kafa travmasında BT gereksinimini tespit etmede ve uygulanacak tedavi yöntemini belirlemede karar verici özelliklere sahip olduğunu göstermektedir.

Kafa travması geçiren hastalarda intrakraniyal patolojinin belirlenmesinde BT halen en önemli tanı yöntemidir (7). Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN), Children's Head Injury Algorithm for the prediction of Important Clinical Events (CHALICE) ve Canadian assessment of tomography for childhood head injury (CATCH) gibi türlü protokoller kafa travmasıyla başvuran çocuklarda tanı ve izleme için tanımlanmıştır (8). Bu protokollerden en sık kullanılan PECARN'a göre, GKS'si 13 ve altı olan hastalarda beyin BT'si önerilmektedir. GKS 14 olan hastalarda, kafatası kırığı belirtileri varsa, dayanılmaz baş ağrısı, şuur kaybı, kusma, veya tehlikeli bir travma mekanizması varsa beyin BT'si önerilir. GKS 14 olan ve yukarıda belirtilen bulguları göstermeyen hastalarda beyin BT önerilmemektedir (7). Bununla birlikte, teşhis amaçlı beyin BT endikasyonları hâlen tartışmalı konudur. İki yaşın altındaki çocuklarda anamnez ve klinik muayene bulgularını değerlendirmek zor olduğundan, doktorlar beyin hasarı olasılığını göz önünde bulundurarak sıklıkla beyin BT'si talep ederler (9).Günümüzde kafa travması olan hastalarda beyin BT sıklığı kayda değer biçimde artmıştır (9). Yapılan bir çalışmada, çocuklarda BT çekiminden sonra radyasyona maruz kalma, yetişkinlere göre daha yüksek bir kanser riski oluşturmaktadır (10).

Çalışmamızda, PECARN'a göre GKS 15 olan ve semptom göstermeyen birçok hastada protokolda önerilmemesine rağmen BT çekildi ve bu hastalarda çeşitli anormallikler saptandı. Bu durum bize algoritmaların eksikliğini düşündürmektedir. Klinik muayenenin yanında yol gösterici biyobelirteçler olması gerektiğini düşündürmektedir. Çalışmamızın en önemli sonucu, BT taramalarında patolojileri olan hastalarda NLO ve TLO'nun anlamlı düzeyde artmış olmasıdır. Bu parametrelerin borderline hastalarda BT tarama gereksinimi için objektif göstergeler olarak kullanılabilmesine inanıyoruz. TLO ve NLO'nun inflamatuvar bir süreci gösterdiği bilinmektedir (11-13). Fakat, inflamatuvar sürecin rolü kafa travmalarında intrakraniyal olayların patofizyolojisinde tam olarak tanımlanmamıştır (11). Kafa travmasından hemen sonra meydana gelen fiziksel hasar sonrası ikincil doku hasarı oluşur. Travma sonrası inflamatuvar yanıt, doku hasarına yol açan olay zincirindeki bağlantılardan biridir. Enflamatuvar sürecin devamı vasküler yapıların hasar görmesine yol açarak kan-beyin bariyerinin bozulmasına ve beyin ödemeine sebep olur (11).NLO ve TLO, hastaların acil servise başvurdukları dakikalar içinde tam kan sayımı ile incelenebilen belirteçlerdir. Bu yöntemle kolayca erişilebilir ve zahmetsizdir, bu da bu testin başlıca

avantajlarıdır.

NLO, birçok hastalıkta araştırılmış ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14,15). Gerçekte, yapılan birçok çalışmada NLO' nin prognostik değerinden enflamasyonun sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (7,8,16). Chen ve ark. (17) ciddi travmatik beyin hasarı (GKS <9) olan yetişkin hastalarda artan NLO' lerin olumsuz bir yıllık fonksiyonel sonuçlar ve mortalite ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Acar ve ark. (11) izole minör kafa travması ve kontrolleri olan hastaların hematolojik belirteçlerini değerlendirmiş ve patolojisi saptanan kafa travmaları olan hastalarda NLO'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Araştırmacılar, minör kafa travmasındaki yükselmiş belirteç seviyelerinin inflamasyon nedeni olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumludur, patolojisi olan minör pediatrik kafa tıvmalı hastalarda NLO anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki yükselmiş belirteç seviyeleri, literatürle de uyumlu olarak inflamasyon ile açıklanabilir.

TLO, inflamasyon ve mortaliteyi tahmin etmek için birçok hastalıkta uygulanabilen yeni bir inflamatuvar markırdır (11,16,18). Son zamanlarda, birçok çalışma TLO'nin kardiyovasküler hastalığı ve bazı malignitelerde olan hastalarda güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (11,16,18). Acar ve ark. (11) izole minör kafa travması ve kontrolleri olan hastaların hematolojik belirteçlerini değerlendirmiş ve patolojisi saptanan kafa travmaları olan hastalarda TLO'nin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirlemişlerdir.Acar ve ark. (11) TLO'nin kafa travması olan hastalarda BT taraması anormalliklerinin varlığını veya yokluğunu tahmin etmek için önemli bir işaretleyici olduğunu gösterdi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, BT de patolojisi olan minör pediatrik kafa tıvmalı (grup I) hastalarda TLO'nun anlamlı olarak yüksek çıktığını göstermiştir. Bizde TLO ve NLO'nun kafa travması olan hastalarda BT'nin beyin patolojisini tanıma gücünü ve bu sebeple de cerrahi tedavi gerekebilecek hastaları tahmin etmek için önemli bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı geriye dönük bir çalışma olmasıydı. Bu nedenle dosya taramalarında bazı veri kayıpları olmuş olabilir. İkinci kısıtlılık ise hasta sayılarının nispeten az olmasıdır. Üçüncüsü ise NLO ve TLO'nun yanı sıra diğer önemli inflamasyon belirteçleri olan interlökinler, CRP ve diğer İnflamasyon belirteçlerinin değerlendirilmemiş olmasıydı.

Sonuç olarak, GKS 15 olan minör pediatrik akut kafa travması inflamatuvar süreçle ilişkili olabilir. NLO ve TLO gibi kan sayımı testinin bileşenleri inflamasyonu yansıtabilir. Bu nedenle NLO ve TLO düzeylerindeki artış BT çekimi ve cerrahi tedavi için yol gösterici bir belirteç olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, mevcut bulguları desteklemek için daha ileri, kapsamlı ve ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (15/06/2019-E.24452).





lymphocyte ratio is an independent prognostic factor for resectable colorectal cancer. J South Med Univ 2013;33(1):70-73.

Kaynaklar

1. McKinlay A, Grace RC, Horwood LJ, Fergusson DM, Ridder EM, MacFarlane MR. Prevalence of traumatic brain injury among children, adolescents and young adults: prospective evidence from a birth cohort. *Brain Inj* 2008;22:175-81.
2. Morrissey K, Fairbrother H, Vazquez MN. Severe traumatic brain injury in children: an evidence-based review of emergency department management [digest]. *Pediatr Emerg Med Pract*. 2016;13(10 Suppl Points&Pearls):S1-S2.
3. Carroll LJ, Cassidy JD, Holm L, Kraus J, Coronado VG; WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. Methodological issues and research recommendations for mild traumatic brain injury: the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *J Rehabil Med*. 2004;(43 Suppl):113-25.
4. Gahtany MA. Serum Leukocyte Count (WBC) Levels as an Indicator for Severity of Traumatic Brain Injury in Saudi Arabia Patients. *Egyptian Journal of Neurosurgery*. 2015;30(2):145-50.
5. Kaya H, Sogüt O, Gokdemir MT, Albayrak L, Taskın A. The role of oxidative status in initial evaluation of pediatric patients with graded traumatic brain injury. *Hong Kong J Emerg Med*. 2013; 20(4):226-32.
6. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Junior RF, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *E cancer-medical science*. 2016; 10:702.
7. Berksoy AE, Anil M. Effectiveness of complete blood count parameters for predicting intracranial injury in children with minor head trauma. *Sanamed* 2019; 14(1): 59-65.
8. Sahin L, Kayabas M, Aras L. Prognostic Value of Leukocytosis in Pediatric Head Trauma. *J Med Biomed App Sci*. 2020;8(5):436-41.
9. Babl FE, Lyttle MD, Bressan S, Borland M, Phillips N, Kochar A, et al. A prospective observational study to assess the diagnostic accuracy of clinical decision rules for children presenting to emergency department after head injuries (protocol): the Australasian Pediatric Head Injury Rules Study (APHIRST). *BMC Pediatrics*. 2014;14(1):148.
10. Shah SS, Shofer FS, Seidel JS, Baren JM. Significance of extreme leukocytosis in the evaluation of febrile children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(7):627-30.
11. Acar E, Demir A, Alatas ÖD, Beydilli H, Yıldırım B, Kırılı U, et al. Evaluation of hematological markers in minor head trauma in the emergency room. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016;42(5):611-6.
12. Tanrıverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, Kaya D. The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol*. 2017;50(6):876-83.
13. Lee YSG, Baradi A, Peverelle M, Sultani R, Adams H, Garlick J et al. Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease Who Underwent Coronary Angiography. *Am J Cardiol*. 2018;121(9):1021-6.
14. Roxburgh CS, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol*. 2010;6(1):149-63.
15. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45)
16. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*. 2015;26(7):680-1.
17. Chen W, Yang J, Li B, Peng G, Li T, Li L, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Novel Predictor of Outcome in Patients With Severe Traumatic Brain Injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2018;33(1):E53-E59.
18. Liu H, DU X, Sun P, Xiao C, Xu Y, Li R. Et al. Preoperative platelet-

Dialil Disülfid ve Dialil Trisülfid'in İnsan Prostat Kanseri Hücreleri Üzerine Sitotoksik, Genotoksik ve Apoptotik Etkileri

Cytotoxic, Genotoxic and Apoptotic Effects of Diallyl Disulfide and Diallyl Trisulfide on Human Prostate Cancer Cells

Eray Metin GÜLER^{1,2} , Hatice Rabia HİRA^{3,4} , Humeyra Nur KALELİ^{1,5} , Abdurrahim KOÇYİĞİT^{1,2} 

- 1 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
- 2 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp İleri Araştırma ve Uygulama Merkezi, İstanbul
- 3 Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul
- 4 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul
- 5 Sabancı Üniversitesi Moleküler Biyoloji, Genetik ve Biyomühendislik Programı, İstanbul

Öz.

Amaç: Kansere dünya çapında artan bir sağlık sorunu olup, erkeklerde en sık görülen kanser türü olan prostat kanseri, birçok ülke için ikinci ölüm nedenidir. Kansere tedavisinde konvansiyonel yöntemlerin başarısız olması nedeni ile doğal etken maddelerin kullanımı son yıllarda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Bu çalışmanın amacı, Sarımsak (*Allium sativum*) etken maddelerinden olan, Dialil Disülfid (DADS) ve Dialil Trisülfid'in (DATS) farklı konsantrasyonlarının insan prostat kanseri hücreleri üzerine sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada prostat kanseri (PC-3) ve sağlıklı prostat epitel hücrelerine (WPMY-1) DADS ve DATS'in sitotoksik etkisi luminometrik ATP testiyle, genotoksik etkisi alkalen tekli hücre jel elektroforez (Comet Assay) yöntemiyle, apoptotik etkisi akrinin turuncusu/etidyum bromür yöntemiyle ölçüldü. Ayrıca, mitokondriyal membran potansiyeli (MMP), hücre içi kalsiyum (Ca²⁺) ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyeleri farklı florometrik yöntemlerle ve glutasyon seviyeleri ise luminometrik yöntem ile tayin edildi.

Bulgular: DADS ve DATS doza bağımlı olarak hem kanser hem de normal hücrelerde glutasyon ve MMP seviyelerini anlamlı şekilde düşürürken, sitotoksikite, DNA hasarı, apoptoz, hücre içi Ca²⁺ ve ROS düzeylerini anlamlı derecede arttırmıştır. Ayrıca, DATS'in kanser hücreleri üzerine sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkileri sağlıklı hücrelere ve DADS'a göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bulgular hem DADS hem de DATS'in prostat kanseri hücrelerinde doza bağlı bir şekilde sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkilere sahip olduğunu ve DATS'in DADS'a göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, DATS'in prostat kanseri tedavisi için kullanılabilecek seçeneklerden biri olabileceğini önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Dialil disülfid, Dialil trisülfid, Kansere tedavi

Abstract

Background: Cancer is an increasing health problem worldwide; however, prostate cancer is the most common cancer in men and the second leading cause of death in many countries. Due to the failure of conventional methods in the treatment of cancer, the use of natural active ingredients in cancer treatment has gained increasing attention in recent years. The aim of this study is to investigate cytotoxic, genotoxic, and apoptotic effects of different concentrations of diallyl disulfide (DADS) and diallyl trisulfide (DATS) on human prostate cancer cells.

Materials and Methods: In this study, the cytotoxic effect of DADS and DATS in prostate cancer (PC-3) and healthy prostate epithelial cells (WPMY-1) was measured by luminometric ATP test, the genotoxic effect was measured by alkaline single-cell electrophoresis (Comet Assay) method, and apoptotic effect by acridine orange/ethidium bromide method. In addition, mitochondrial membrane potential (MMP), intracellular calcium (Ca²⁺), and reactive oxygen species (ROS) levels were measured by different fluorometric methods, and glutathione levels were determined by the luminometric method.

Results: DADS and DATS reduced statistically significantly glutathione and MMP levels while increased cytotoxicity, DNA damage, apoptosis, intracellular Ca²⁺, and ROS levels in both cancer and healthy cells dose-dependent manner. In addition, the cellular effects of DATS were higher than DADS in cancer cells than healthy cells.

Conclusion: The findings showed that both DADS and DATS have a dose-dependent cytotoxic, genotoxic and apoptotic effect in prostate cancer cells and that DATS is more effective than DADS. Therefore, we suggest that DATS may be one of the options available for the treatment of prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, Diallyl disulfide, Diallyl trisulfide, Cancer treatment

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Eray Metin Guler

Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A. D.
34093, Fatih – İstanbul

e mail: eraymetinguler@gmail.com
Tel: 5553778476

Geliş tarihi / Received:
08.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:
21.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.749554

Bu çalışma 14 Mart 2017'de Bezmialem Vakıf Üniversitesi "Annual Medical Students Research Presentation Day" de kısa sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerdeki erkeklerde en ölümcül ürogenital sistem hastalığıdır (1). Terapotik yöntemlerin etkinliğinde büyük gelişme sağlanmış olsa da, çoğu prostat kanserinde, ilaca karşı direnç ile tedavi öncesi ve sonrası oluşan metastaz tedavideki büyük bir engeldir (2). Konvansiyonel tedavi yöntemleri olan cerrahi, tümör ablasyon tedavisi kemoterapi ve radyoterapi yöntemlerinin yetersiz kalması, direnç gelişmesi, nüks etmesi ve ciddi yan etkiler gibi nedenlerle alternatif tedavi arayışları sürmektedir. Alternatif tedavi yöntemlerinden bir de bitkisel doğal etken maddelerin kullanımınıdır (3). Yapılan çalışmalar, bitki kaynaklı bileşikler veya bu bileşiklerin düşük toksisitesi ve kanser hücrelerini öldürmek için yüksek seçiciliği olan aktif bileşenleri üzerinde odaklanmıştır.

Sarımsak (*Allium sativum*) esas olarak gıda olarak kullanılan, Liliaceae familyasına ait otsu bir bitkidir. Sülfür içeren bileşiklerden oluşan sarımsak % 65 su, % 30 karbohidrat ve % 5 diğer bileşenlerden oluşur (4). Yapılan son çalışmalar sarımsağın içerdiği kükürtlü bileşiklerin antiviral, antifungal, antibakteriyel (5), antioksidan (6), antikanser (7), immünomodülatör (5), antihipertansif, antiaterosklerotik (8), antiprotozoal (9) özellikler gibi çeşitli farmakolojik etkileri olduğunu göstermiştir. Sarımsağın etken maddelerinden dialilsülfid (DAS), dialildisülfid (DADS) ve dialiltrisülfid (DATS) bileşiklerinin karsinojenezi (10) ve hücre döngüsünü inhibe ettikleri, hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzeylerini artırarak, apoptozu indüklemesi yoluyla çeşitli kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, bu bileşiklerin farklı konsantrasyonlarının prostat kanseri hücreleri ile birlikte sağlıklı prostat hücreleri üzerine DNA hasarı, apoptoz ve hücre içi ROS üretim kapasitelerini birlikte araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayrıca apoptozu indükleyen MMP ve Ca²⁺ düzeylerini araştıran bir çalışma ile ilgili bir literatür bilgi bulunamamıştır. Bu çalışma ile amacımız, DADS ve DATS'in prostat kanseri üzerine sitotoksik, genotoksik, apoptotik etkileri ile hücre içi ROS üretim seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Materyal

DADS, DATS, fetal sığır serumu (FBS), F12K besiyeri, Dulbecco's Modified Eagle besiyeri (DMEM), dimetilsülfoksit (DMSO), Fura-2AM, 2'7'-diklorodihidrofloreskein diasetik asit (H₂DCF-DA), penislin/streptomisin (P/S), akridin turuncusu (AT), etidyum bromür (EB), 3,3'-diheksilokarbosiyanin iyodit (DiOC6(3)) Sigma-Aldrich (Seelze, Almanya)'ten temin edildi. Luminometrik ATP kiti Promega (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Madison, ABD)'dan temin edildi. Deneylerde kullanılan diğer kimyasal ve solüsyonların hepsi analitik kalitede kullanıldı.

Metot

Hücre kültürü çalışmaları

Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonu (ATCC)'den ticari olarak satın alınan insan prostat kanser hücresi PC-3 (ATCC® CRL1435™) ve sağlıklı insan prostat epitel hücresi WPMY-1 (ATCC® CRL2854™) çalışmalarda kullanıldı. PC-3 ve WPMY-1 hücre hatları F12K ve DMEM besiyerlerinde %10 FBS ve %1 P/S içeren complete besiyerlerinde 37°C'de %5 CO₂ içeren inkübatörlerde kültüre edilip, çoğaltıldı. Sitotoksosite, hücre içi ROS, kalsiyum, mitokondriyal membran potansiyeli ve hücre içi kalsiyum düzeyleri için 96'lık plakalara kuyu başı 15x10³ hücre, genotoksosite ve apoptoz için 6'lık plakalara kuyu başına 50x10³ hücre ekildi. Çalışmadaki tüm ekimler hücrelerin yapışması için 24 saatlik inkübasyon, verilen maddelerin sitotoksik, genotoksik ve apoptotik ve diğer etkilerini incelemek için 37°C'de 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. Bütün deneylerden önce hücrelerin canlılıkları tripan mavisi ile 1:1 oranında karıştırılıp thoma lamında sayıldı.

Sitotoksosite testi

Çalışmada sitotoksositeyi tespit edebilmek için luminometrik ATP testi kullanıldı. Ticari olarak satın alınan CellTiter-Glo® luminesans hücre canlılık kiti canlı hücrelerin varlığını işaret eden ATP miktarına dayalı homojen bir yöntemdir. Yöntemin prensibi, ATP miktarı hücre sayısı ile orantılı olduğundan dolayı ortamdaki lusiferin hücrelerdeki ATP varlığında rekombinant lusiferaz enzimi ile oksilüsiferine dönüşerek luminesans yayar (12). Opak beyaz 96'lık plakalara ekilen kuyu başı 15x10³ hücreye 24 saat sonra farklı konsantrasyonlarda hazırlanan DADS (1-400 µM) ve DATS (1-400 µM) eklendi ve 24 saat inkübe edildi. Inkübasyonun ardından ATP solüsyonu eklenip 5 dakika içinde multiplaka okuyucuda (Varioskan Flash Çok Modlu Okuyucu, Thermo, Waltham, ABD) luminometrik yöntem ile ölçüldü. ATP varlığında yayılan luminesans, relatif luminesans birimleri (RLU) olarak belirtildi. Hücre canlılığı, %100 olarak kabul edilen kontrol grubuna göre ifade edildi (Şekil 1). Doğrusal olmayan regresyon analizi doz cevap eğrilerinden yarı maksimum büyüme inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀) değerleri hesaplandı. Tüm dozlar dört kez tekrarlandı.

Hücre içi ROS ölçümü

Hücre içi ROS üretimi, floresan sinyal göstergesi 2,7 diklorodihidrofloreskein diasetik asit (H₂DCF-DA) kullanılarak değerlendirildi. Renksiz olan H₂DCF-DA ortamdaki ROS ile oksitlenir ve yeşil floresans özellikteki diklorofloreskeine (DCF) dönüşür. Artan ROS miktarı ile yayılan floresans arasında floresans korelasyon vardır. 96'lık siyah opak plakalara ekilen kuyu başı 15x10³ hücreye 24 saat sonra farklı konsantrasyonlarda hazırlanan DADS (1-400 µM) ve DATS (1-400 µM) eklendi. Inkübasyon sonrası besiyerleri aspire 1xPBS ile 3 kere yıkandı. ddH₂O'da hazırlanan 100 µL 10 µM H₂DCF-DA eklenip 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Inkübasyon sonrası oluşan DCF'nin floresans yoğunluğu Ex:488nm/Em:525nm floresans plaka okuyucusu (Varioskan Flash Çok Modlu Okuyucu, Thermo, Waltham,

ABD) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar % 0,1 DMSO eklenen kontrol grubuna göre relatif olarak ATP ile kıyaslanarak (ROS/ATP) hesaplandı (13). Tüm dozlar dört kez tekrarlandı.

Hücre içi kalsiyum ölçümü

Hücre içi kalsiyum düzeyi, floresans özellikte olan Fura-2AM boyası kullanılarak değerlendirildi. 96'lık siyah opak plakalara ekilen kuyu başı 15×10^3 hücrelere 24 saat sonra farklı konsantrasyonlarda hazırlanan DADS (1-40 μM) ve DATS (1-40 μM) eklenip, 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası besiyerleri aspire edilip 1xHBSS ile yıkandı. Kuyulara 100 μL 5 μM Fura-2AM eklenip 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Hücreler 1xHBSS ile 2 kere yıkandıktan sonra 1xHBSS ile 45 dakika oda sıcaklığında inkübasyondan sonra oluşan floresans yoğunluğu Ex:340nm/Em:380nm floresans plate okuyucusu (Varioskan Flash Çok Modlu Okuyucu, Thermo, Waltham, ABD) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar %0,1 DMSO eklenen kontrol grubuna göre relatif olarak ATP ile kıyaslanarak (Ca^{2+} /ATP) hesaplandı. Tüm dozlar dört kez tekrarlandı (14).

Mitokondriyal membran potansiyeli ölçümü

Mitokondriyal membran potansiyeli (MMP), mitokondriyal fonksiyonun önemli bir parametresi ve hücre sağlığının bir göstergesidir. MMP'nin düşmesi proapoptotik sinyalin başlatılmasını yansıtan mitokondriyal zar bütünlüğünün kaybına işaret eder. Bu protokolde, mitokondride biriken bir hücre geçirgen, yeşil floresans, lipofilik boya 3,3'dihekso-loksikarbosiyanın iyodür (DiOC6(3)) kullanıldı. DADS ve DATS farklı konsantrasyonlarının (1-40 μM) 24 saatlik inkübasyonu sonrası besiyeri kaldırılıp yıkandıktan sonra 40 nM DiOC6(3) ile 37°C'de 15 dakika inkübe edildikten sonra 1xPBS ile 3 kere yıkandıktan sonra floresans yoğunluğu Ex:484nm/Em:501 nm floresans plaka okuyucusu (Varioskan Flash Çok Modlu Okuyucu, Thermo, Waltham, ABD) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar kontrol grubuna göre relatif olarak ATP ile kıyaslanarak (MMP/ATP) hesaplandı (13, 15). Tüm dozlar dört kez tekrarlandı.

Glutatyon ölçümü

Çalışmada hücre içi glutatyon düzeylerini ölçmek için lumimetrik glutatyon kiti kullanıldı. Ticari olarak satın alınan GSH-Glo™ Glutathione Assay luminesans glutatyon kiti glutatyonu glutatyon-s transferaz enzimiyle indirgerken kitte bulunan lusiferin-NT substratını lusiferine dönüştürür. Bu dönüşüm sırasında ortamda ATP çıkar. Ortamda meydana gelen lusiferin rekombinant lusiferaz enzimi ile oksilusiferine dönüşerek luminesans yayar (16). Opak beyaz 96'lık plakalara ekilen kuyu başı 15×10^3 hücreye 24 saat sonra farklı konsantrasyonlarda hazırlanan DADS (1-40 μM) ve DATS (1-40 μM) 24 saat inkübe edildi. İnkübasyonun ardından glutatyon solüsyonu eklenip 5 dakika içinde Thermo Varioskan multiplaka okuyucuda luminesans ölçümü alındı. Sonuçlar % 0,1 DMSO eklenen kontrol grubuna

göre relatif olarak ATP ile kıyaslanarak (GSH/ATP) hesaplandı. Tüm dozlar dört kez tekrarlandı.

DNA hasarı ölçümü

Genotoksik hasar yani DNA hasarı Singh ve arkadaşları tarafından geliştirilen alkalin tekli hücre jel elektroforezi yöntemi (Comet Assay) ile ölçüldü (17). Comet Assay metodu DNA'nın farklı elektriksel yük ve ağırlığına göre elektrik alanında farklı göç etmesine dayalı bir yöntemdir. Hücreler agarozaya yerleştirilip lizise uğratılır. Eğer DNA'da herhangi bir hasar (genotoksisite) yoksa DNA görünümü kompakttır yani herhangi bir kuyruk (comet) oluşturmaz. Oysa DNA hasara uğrayıp fragmente olmuşsa, oluşan bu fragmentler farklı elektriksel yük ve molekül ağırlığına sahip oldukları için elektroforetik ortamda farklı hareket edeceklerinden, DNA'lar floresan boya olan etidyum bromür ile boyandıklarında kuyruklu bir görüntü oluşturacaklardır (17, 18). DADS ve DATS'in genotoksik potansiyelini belirlemek için kuyu başı 50×10^3 olacak şekilde 6'lık plakalara ekilen 2 farklı hücreye IC_{50} altındaki dozlarda (1-40 μM) tedavi uygulandıktan 24 saat sonra tripsin-EDTA ile kaldırıldı. 1xPBS ile yıkanan hücreler +4°C'de 500xg'de 5 dakika santrifüj ardından süpernatant atıldı. 10 μL hücre süspan-siyonu, 85 μL %0,65 düşük erime noktalı agaroz (LMA) ile karıştırılıp, %1 normal erime noktalı agaroz (NMA) ile önceden kaplanmış lamlara ilave edilip donduktan sonra örnekler +4°C'de lizis çözeltisinde 4 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra örnekler soğuk 1xPBS ile yıkanıp +4°C'de elektroforez tamponunda DNA'daki bağların açılması için 40 dakika tekrar inkübe edildi. Daha sonra örnekler elektroforezde +4°C'de 26V, 300 mA'de 25 dakika yürütüldü. Lamlar 3 kere nötralizasyon tamponunda yıkandıktan sonra etanol ile fikse edildi. Kurutulmuş örnekler etidyum bromür (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) damlatılıp floresans mikroskopta (Leica DM 1000, Solms, Almanya) görüntü alındı. Görüntülerdeki DNA kuyruk yüzdeleri Comet Assay IV analiz programı ile analiz edildi.

Apoptoz ölçümü

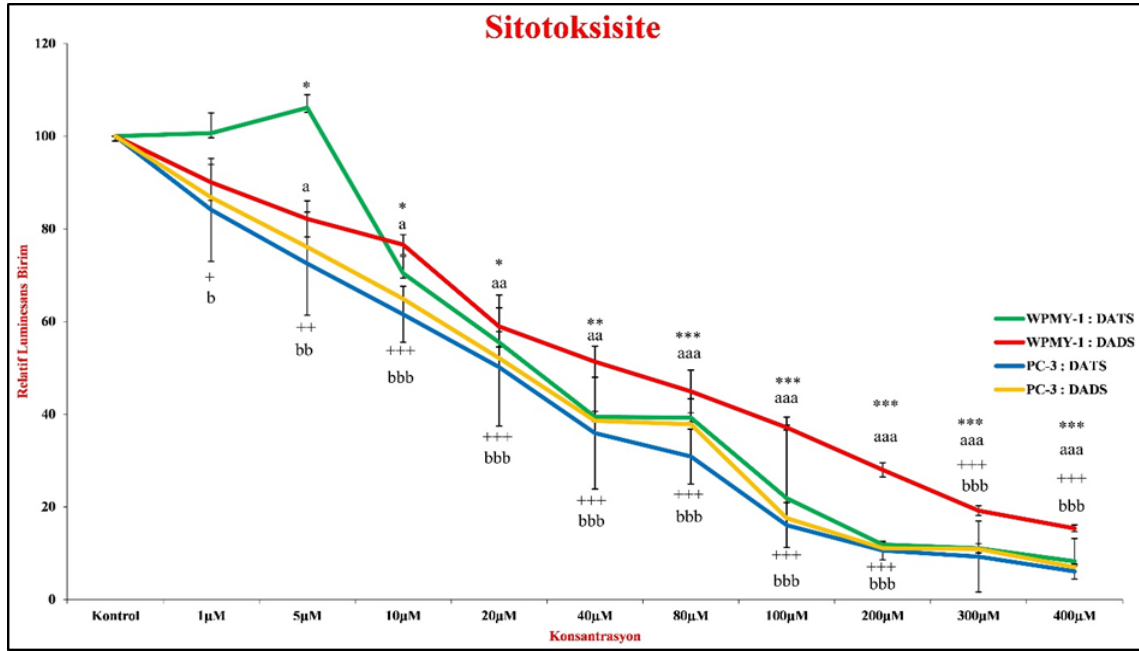
Akridin turuncusu/etidyum bromür boyası (AT/EB), hücrelerde morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi için kullanılan çift boyamadır. Akridin turuncusu boyası vital bir boyadır ve hem canlı hem de ölü hücreleri boyar. Etidyum bromür boyası ise sadece membran bütünlüğünü kaybetmiş hücreleri boyar. Sağlıklı hücreler homojen bir yeşil, erken apoptotik hücreler ise kromatin yoğunlaşması ve nükleer parçalanma dolayısıyla özellikle çekirdeklerinde parlak yeşil noktalar içerecektir. Geç apoptotik hücreler hem AT hem de EB içerdiğinden dolayı turuncu rengi alacaktır. Fakat nekrotik hücreler sağlıklı hücrelerin aksine yoğunlaşmış kromatin içerdiğinden farklı bir nükleer morfoloji ve boya yoğunluğuna sahip olduğundan bozuk şekilli kırmızı görünür (19). 6'lık plakalara ekilen hücreler IC_{50} altındaki dozlarda (1-40 μM) tedavi uygulandıktan 24 saat sonra tripsin-EDTA ile kaldırıldı. 1xPBS ile yıkanan hücreler +4°C'de 500xg'de 5 dakika santrifüj ardından süpernatant

atıldı. Boş lamın üzerine 10 µL hücre pelleti ve 10 µL AT/EB solüsyonu (100 µg/mL AT + 100 µg/mL EB) eklenip lamel kapatıldı. Görüntüler floresans mikroskopta (Leica DM 1000, Solms, Almanya) değerlendirilip kaydedildi. Rastgele kaydedilen hücrelerde her konsantrasyonda 4 tekrar ve minimum 100 hücre sayıldı.

İstatistiksel Analiz

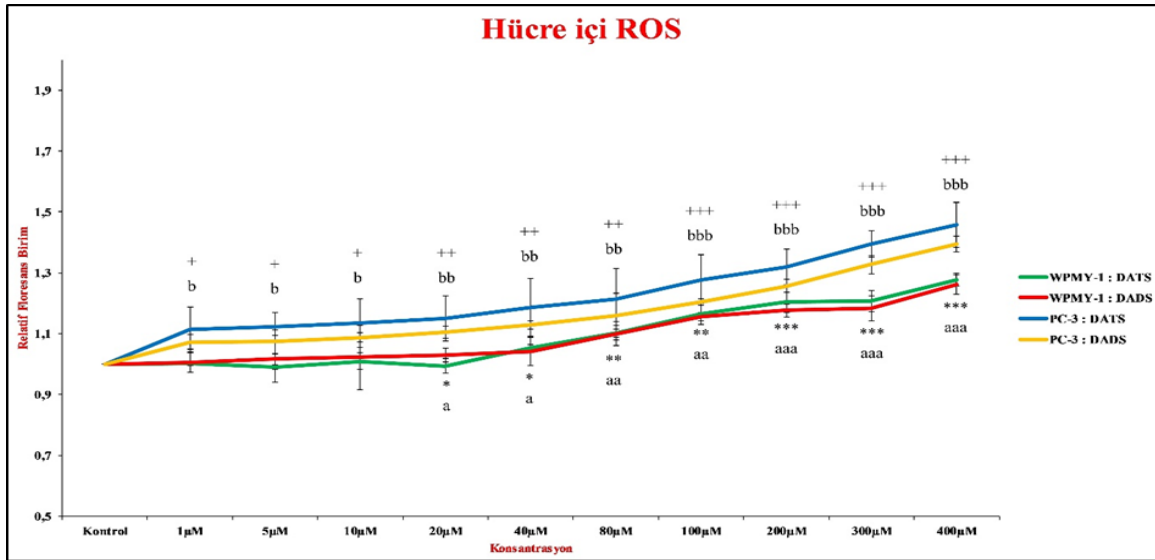
Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Tüm deneylerdeki veriler, varyans analizleri (One-Vay ANOVA)

kullanılarak istatistiksel anlamlılık açısından analiz edilmiştir. DADS ve DATS'in hücre hatları üzerindeki IC₅₀ değerleri, doğrusal olmayan regresyon analizi ile hesaplanmıştır. Tüm parametreler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile analiz edilmiştir. p < 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (Windows için Sürüm 25, Şikago, ABD).



Şekil 1. DADS ve DATS'in hücre canlılığı üzerindeki etkisi.

PC-3 ve WPMY-1 hücrelerinde DADS ve DATS'in farklı konsantrasyonları 24 saat inkübe edildi. Tüm sonuçlar kontrole (% 0,1 DMSO) göre relatif olarak hesaplandı. Veriler dört bağımsız çalışmayı temsil etmektedir ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * p<0,05; ** p<0,01, *** p<0,001; DATS'daki farklılıklar a p<0,05; aa p<0,01, aaa p<0,001; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b p<0,05; bb p<0,01, bbb p<0,001; DATS'daki farklılıklar + p<0,05; ++ p<0,01, +++ p<0,001 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 2. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki hücre içi ROS düzeyine etkisi. DADS ve DATS ile hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde hücre içi ROS düzeyleri artmıştır. Dozlar kontrole göre relatif olarak hesaplanıp ATP düzeyi ile normalize edilmiştir. Veriler dört bağımsız çalışmayı temsil etmektedir ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * p<0,05; ** p<0,01, *** p<0,001; DATS' daki farklılıklar a p<0,05; aa p<0,01, aaa p<0,001; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b p<0,05; bb p<0,01, bbb p<0,001; DATS' daki farklılıklar + p<0,05; ++ p<0,01, +++ p<0,001 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

DADS ve DATS'in prostat kanser ve sağlıklı hücrelerdeki sitotoksitesitesi

DADS ve DATS'in prostat kanser (PC-3) ve sağlıklı prostat epitel (WPMY-1) hücrelerindeki 24 saatlik inkübasyonunun canlılık üzerine etkisi luminometrik ATP canlılık deneyi ile değerlendirildi. Deneylerden önce PC-3 ve WPMY-1 hücrelerinin canlılığı %95'in üzerindeydi. DADS ve DATS'in inkübasyonu hücre canlılığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttı ($p < 0,001$). Artan dozlardaki sonuçlar kontrole (%0,1 DMSO) göre relatif olarak hesaplandı. Doza bağımlı olarak artan konsantrasyonlarda sitotoksitesite anlamlı derecede artmıştır (Şekil 1). DADS ve DATS'in kanser ve sağlıklı hücrelerde IC_{50} dozları doz-cevab eğrisinden hesaplandı (PC-3 için DADS: 22,96 μ M, DATS: 20,24 μ M; WPMY-1 için DADS: 64,89 μ M, DATS: 27,21 μ M). Bulunan bu IC_{50} dozlarının altındaki dozlarda hücre içi kalsiyum, glutatyon, mitokondriyal membran potansiyeli ölçümleri ile, apoptoz ve genotoksitesite analizleri yapıldı.

DADS ve DATS'in hücre içi ROS aktivitesine etkisi

Prostat kanser ve sağlıklı hücrelerinde, hücre içi ROS düzeylerini incelemek için floresans özelliği olan H_2DCF -DA probu kullanıldı. 24 saatlik DADS ve DATS inkübasyonu kanser ve sağlıklı hücrelerde hücre içi ROS düzeylerini doza bağımlı olarak istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,001$). Kanser hücrelerindeki relatif olarak artan hücre içi ROS miktarı sağlıklı hücrelere göre daha yüksek bulundu (Şekil 2).

Hücre içi kalsiyum düzeyleri

Kalsiyum çok çeşitli hücreler mekanizmaları etkileyen önemli bir ikincil habercidir. Hücre içinde serbest olan yada konsantrasyonu artan Ca^{2+} mitokondri tarafından alındığında apoptotik mekanizmalar indüklenir. DADS ve DATS'in kanser ve sağlıklı hücrelerde hücre içi kalsiyum düzeylerine etkisini Fura-2AM floresans probu ile değerlendirildi. Artan DADS ve DATS konsantrasyonları PC-3 ve WPMY-1 hücrelerinde Ca^{2+} konsantrasyonlarını doza bağımlı olarak arttırdı. Kalsiyum düzeyleri kanser hücrelerinde sağlıklı hücrelere göre doza bağımlı olarak istatistiksel anlamlı ($p < 0,001$) ve yüksek bulundu (Şekil 3).

Mitokondriyal Membran Potansiyelindeki Değişimler

Mitokondriyal apoptotik yol hem kanser hem de sağlıklı hücrelerde apoptotik indüksiyonun altında yatan mekanizmaları göstermek için araştırıldı. Azalan MMP apoptoza yol açmaktadır. MMP'yi değerlendirmek için DADS ve DATS'in 24 saatlik hücrelerdeki inkübasyonunun ardından DiOC6(3) floresans probu kullanılarak doza bağımlı olarak istatistiksel olarak anlamlı azalma ($p < 0,05$) gözlenmiştir (Şekil 4).

Hücre içi glutatyon

DADS ve DATS insan prostat kanser hücreleri ve sağlıklı prostat epitel hücrelerinde GSH düzeylerini düşürmüştür. 24 saatlik DADS ve DATS inkübasyonu sonrasında GSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü ($p < 0,05$) bulunmuştur.

DNA Hasarı

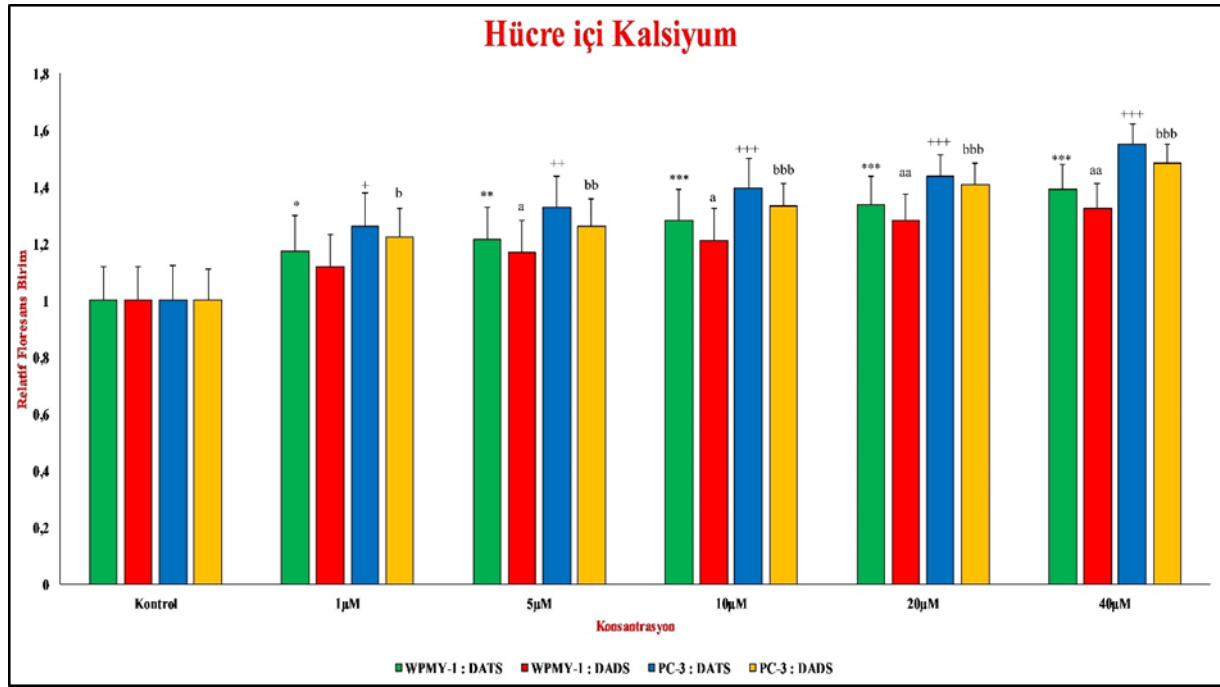
DADS ve DATS'in IC_{50} dozlarının altındaki farklı konsantrasyonları, 24 saat boyunca kanser ve sağlıklı hücrelerdeki genotoksik hasarını değerlendirmek için *comet assay* metodu ile çalışıldı. Hasarlı DNA'lar çekirdekleri parlak ve kuyruklu yıldız özelliğindedi, hasarsız DNA'lar ise yuvarlak ve büyüktü. Her konsantrasyonda en az 100 hücre görüntülenip kaydedildi. Hasar derecesi % kuyruk yoğunluğu olarak verildi. Artan DADS ve DATS konsantrasyonları DNA hasarını istatistiksel olarak arttırmıştır (Şekil 6), ($p < 0,001$). Artan hasarla oluşan DNA kuyruklu yıldız görüntülerinin mikrografları Şekil 7'de sunulmuştur.

DADS ve DATS apoptoza etkisi

Apoptotik defektler/bozukluklar tümör oluşumu ve tedaviye direnç açısından kritik öneme sahiptir. DADS ve DATS'in IC_{50} dozları altındaki farklı konsantrasyonları 24 saat inkübasyon sonrasında kanser ve sağlıklı hücrelerde apoptoza neden olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için AT/EB çift boyası kullanılarak floresans mikroskopta görüntü alındı. Hücrelerde doza bağlı bir şekilde apoptozun arttığı, kanser hücrelerindeki apoptoz oranının sağlıklı hücrelere göre daha yüksek olduğu bulundu (Şekil 8). Konsantrasyon arttıkça % apoptoz miktarı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır ($p < 0,001$). Her dozda en az 100 hücre sayılarak kaydedilip yarı kantitatif apoptotik hücre sayısı hesaplandı (Şekil 9).

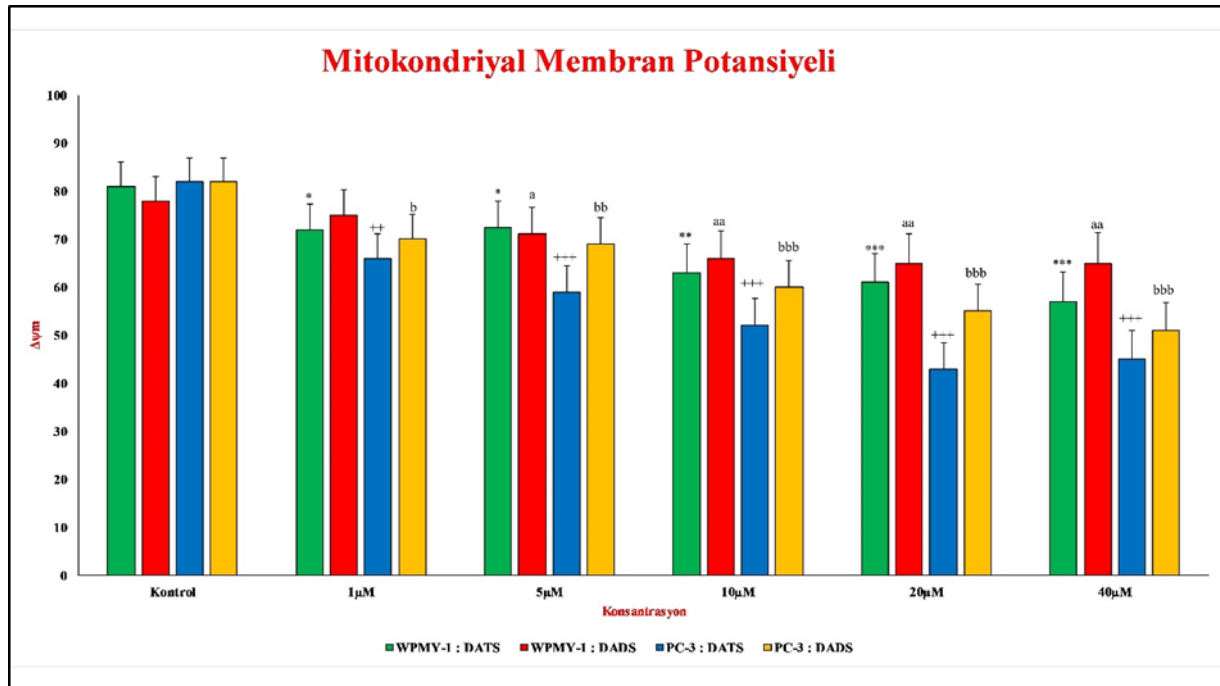
DADS'in PC-3 kanser hücrelerinde ve WPMY-1 sağlıklı hücrelerinde sırasıyla doz ile canlılık ($r = -0,927$, $p = 0,008$; $r = -0,933$, $p = 0,007$), hücre içi ROS ($r = 0,816$, $p = 0,048$; $r = 0,946$, $p = 0,004$), DNA Hasarı ($r = 0,918$, $p = 0,010$; $r = 0,914$, $p = 0,011$), apoptoz ($r = 0,836$, $p = 0,038$; $r = 0,883$, $p = 0,020$), GSH ($r = -0,907$, $p = 0,013$; $r = -0,850$, $p = 0,032$), MMP ($r = -0,859$, $p = -0,028$; $r = -0,775$, $p = 0,070$) ve kalsiyum ($r = 0,834$, $p = 0,039$; $r = 0,863$, $p = 0,027$) arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü korelasyonlar bulunmuştur.

DATS'in PC-3 kanser hücrelerinde ve WPMY-1 sağlıklı hücrelerinde sırasıyla doz ile canlılık ($r = -0,915$, $p = 0,011$; $r = -0,927$, $p = 0,008$), hücre içi ROS ($r = 0,740$, $p = 0,093$; $r = 0,817$, $p = 0,047$), DNA Hasarı ($r = 0,870$, $p = 0,024$; $r = 0,917$, $p = 0,010$), apoptoz ($r = 0,855$, $p = 0,030$; $r = 0,884$, $p = 0,019$), GSH ($r = -0,909$, $p = 0,012$; $r = -0,807$, $p = 0,052$), MMP ($r = -0,765$, $p = 0,076$; $r = -0,857$, $p = 0,029$) ve kalsiyum ($r = 0,810$, $p = 0,051$; $r = 0,826$, $p = 0,043$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir.



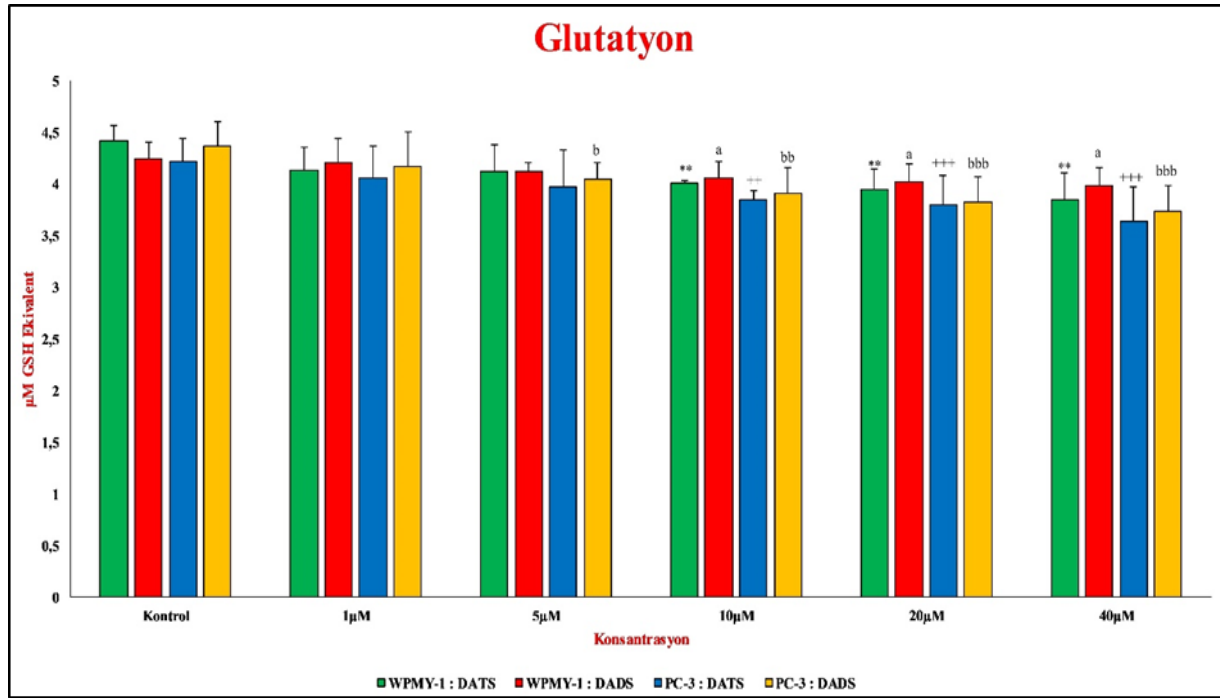
Şekil 3. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki hücre içi kalsiyum düzeyine etkisi.

DADS ve DATS ile hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde hücre içi Ca²⁺ düzeyleri artmıştır. Dozlar kontrole göre relatif olarak hesaplanıp ATP düzeyi ile normalize edilmiştir. Veriler dört bağımsız çalışmayı temsil etmektedir ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * p<0,05; ** p<0,01, *** p<0,001; DATS'daki farklılıklar a p<0,05; aa p<0,01, aaa p<0,001; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b p<0,05; bb p<0,01, bbb p<0,001; DATS'daki farklılıklar + p<0,05; ++ p<0,01, +++ p<0,001 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



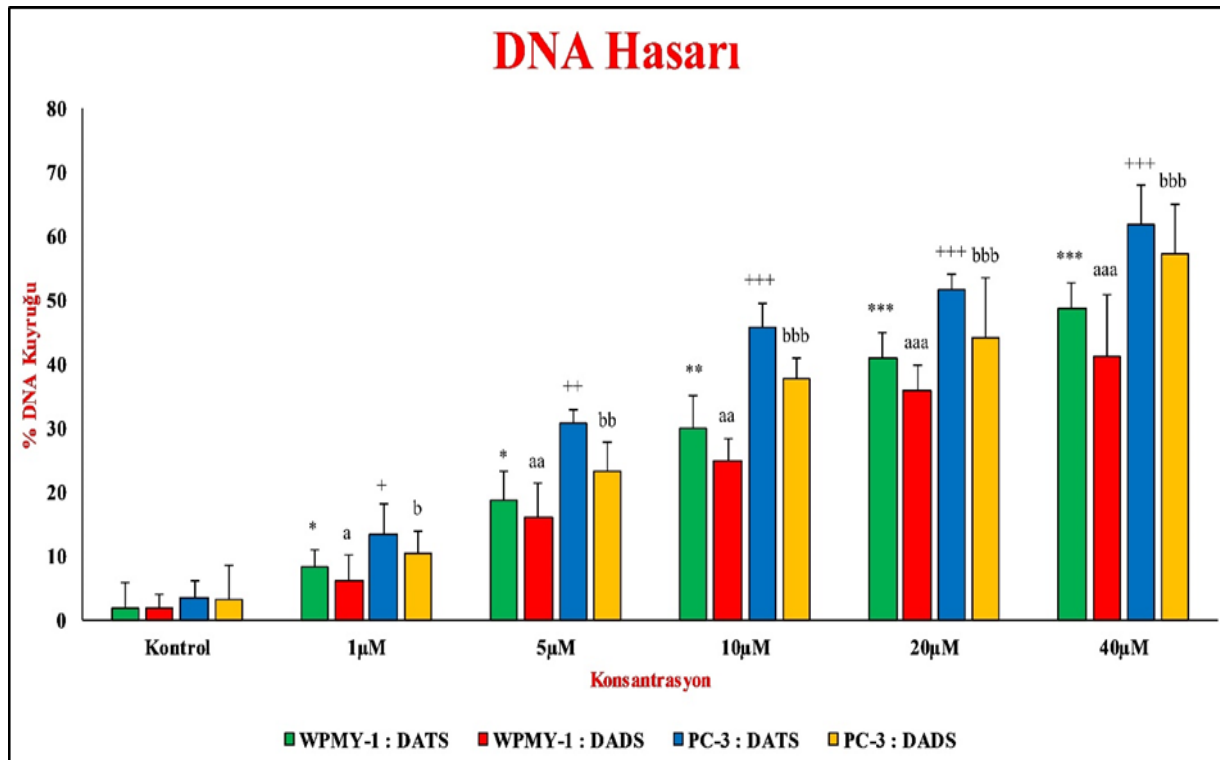
Şekil 4. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki mitokondriyal membran potansiyeli üzerine düzeyine etkisi.

DADS ve DATS ile hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyellerini azaltmıştır. Dozlar kontrole göre relatif olarak hesaplanıp ATP düzeyi ile normalize edilmiştir. Veriler dört bağımsız çalışmayı temsil etmektedir ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * p<0,05; ** p<0,01, *** p<0,001; DATS'daki farklılıklar a p<0,05; aa p<0,01, aaa p<0,001; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b p<0,05; bb p<0,01, bbb p<0,001; DATS'daki farklılıklar + p<0,05; ++ p<0,01, +++ p<0,001 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



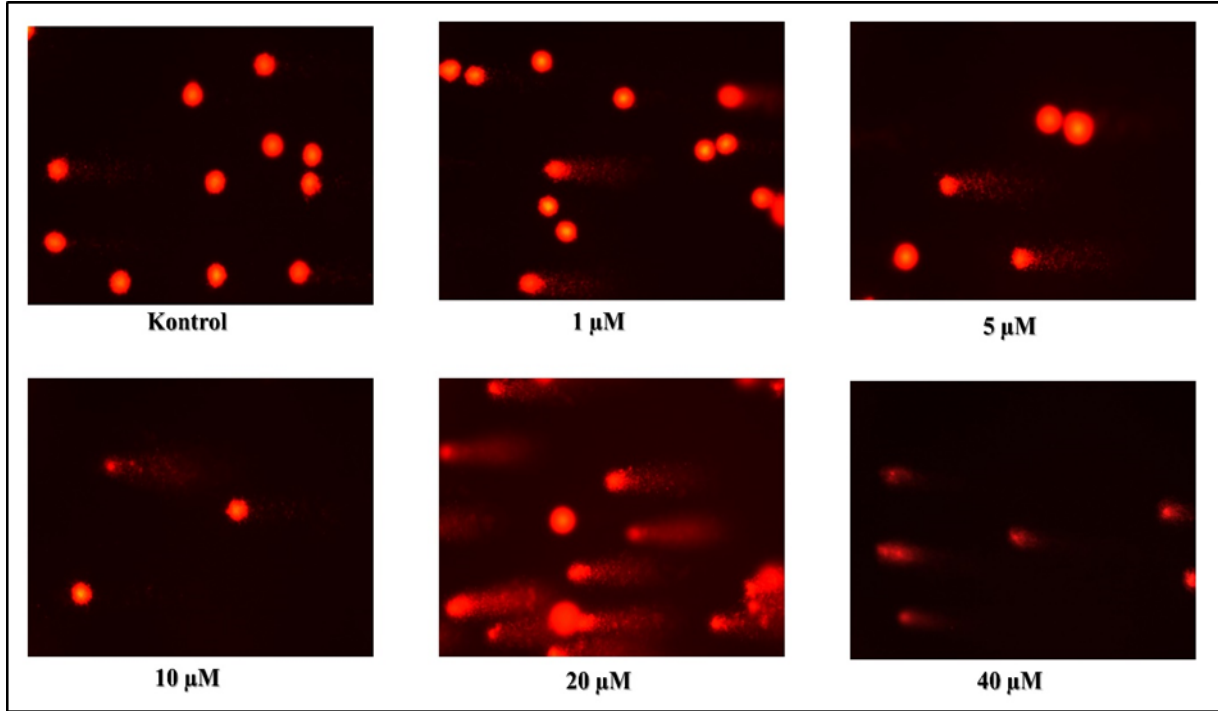
Şekil 5. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki glutasyon düzeyleri üzerine etkisi.

DADS ve DATS ile hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde glutasyon düzeylerini azaltmıştır. Veriler dört bağımsız çalışmayı temsil etmektedir ve ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; DATS'daki farklılıklar a $p < 0,05$; aa $p < 0,01$, aaa $p < 0,001$; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b $p < 0,05$; bb $p < 0,01$, bbb $p < 0,001$; DATS'daki farklılıklar + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

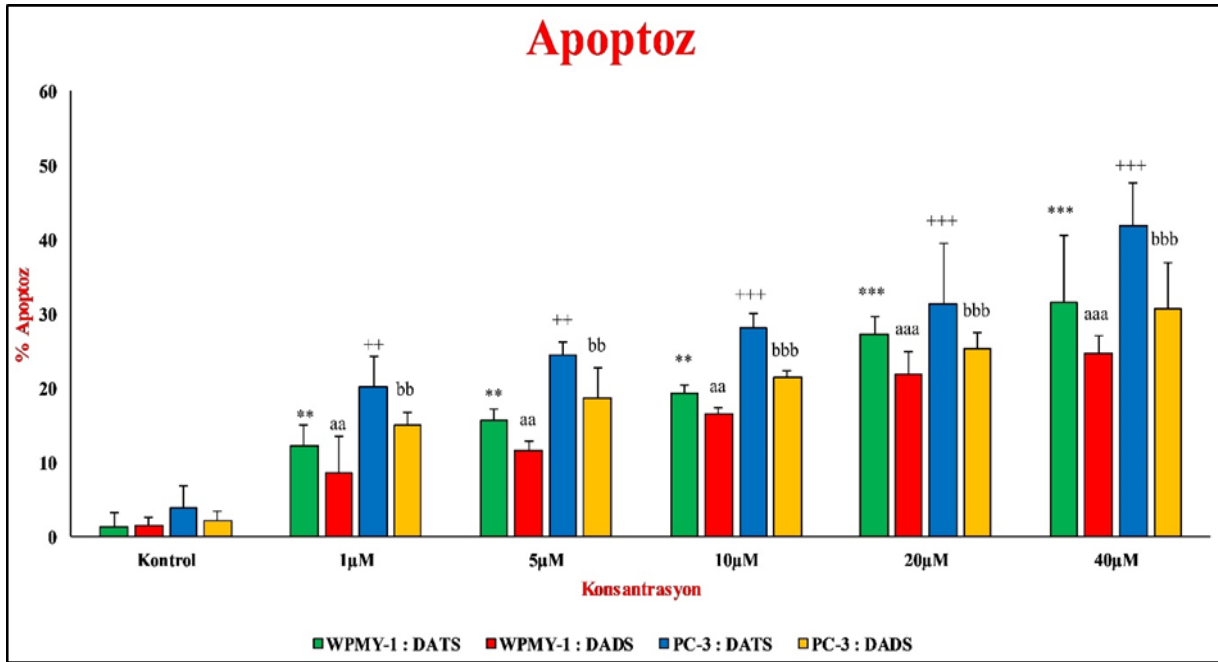


Şekil 6. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki DNA hasarına etkisi.

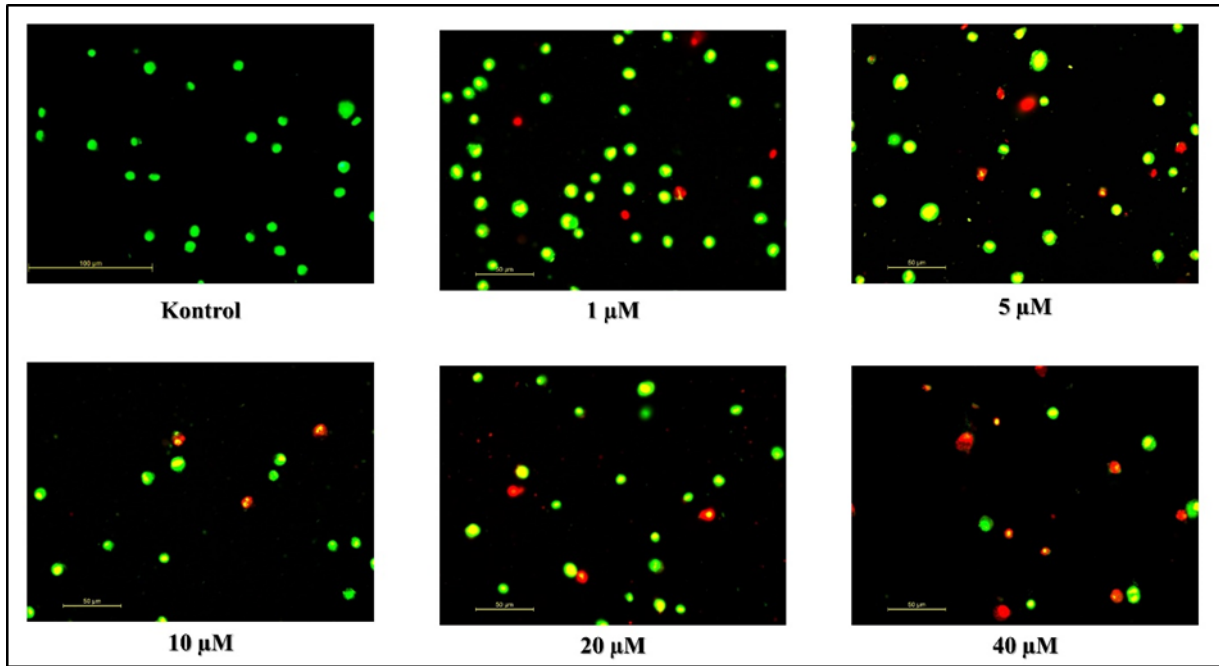
DADS ve DATS ile hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde DNA hasarını yani genotoksisiteyi arttırmıştır. Sonuçlar % kuyruk yoğunluğu olarak verilir, ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; DATS'daki farklılıklar a $p < 0,05$; aa $p < 0,01$, aaa $p < 0,001$; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b $p < 0,05$; bb $p < 0,01$, bbb $p < 0,001$; DATS'daki farklılıklar + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 7. DATS'in PC-3 hücresi üzerindeki farklı konsantrasyonlarının DNA hasarı üzerine etkisi. Hasar sonrası oluşan DNA'daki kuyruklu yıldız görüntüsü doz arttıkça artmıştır.

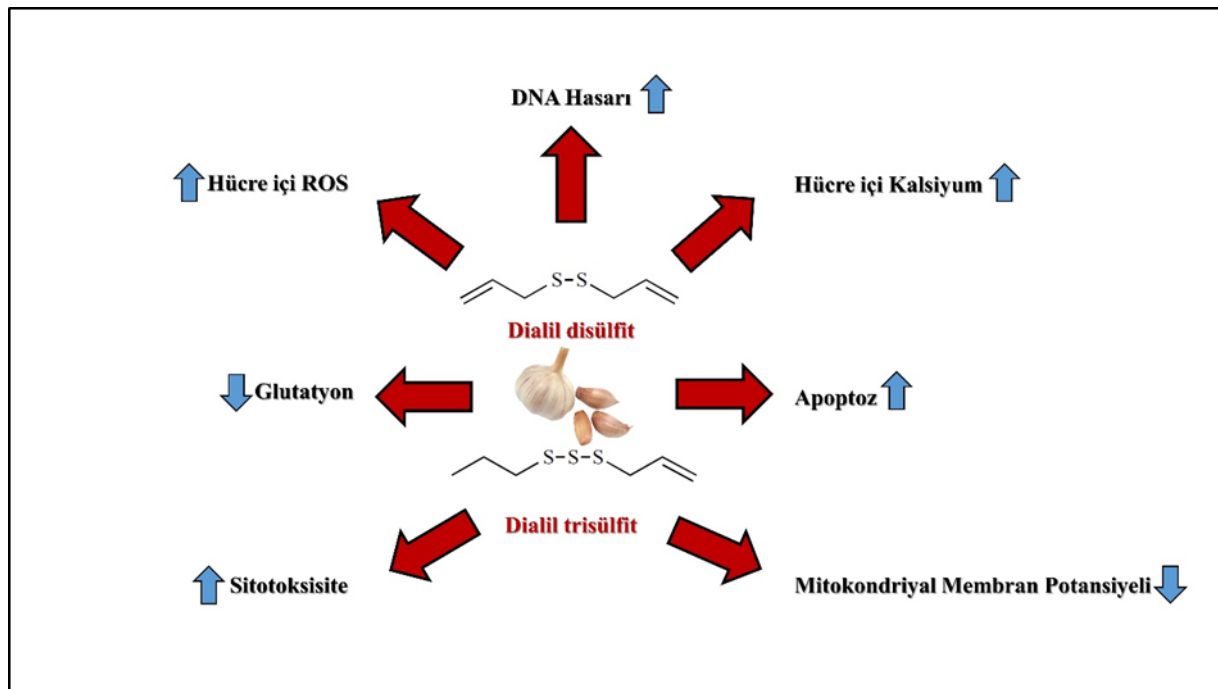


Şekil 8. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki apoptoz üzerine etkisi. DADS ve DATS ile hem sağlıklı hem de kanser hücrelerinde apoptozu indüklemiştir. Yarıkantitatif sayılan hücreler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. WPMY-1 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; DATS'daki farklılıklar a $p < 0,05$; aa $p < 0,01$, aaa $p < 0,001$; PC-3 hücrelerinde DADS'daki farklılıklar, b $p < 0,05$; bb $p < 0,01$, bbb $p < 0,001$; DATS'daki farklılıklar + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$, +++ $p < 0,001$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil 9. DATS'in PC-3 hüresi üzerindeki farklı konsantrasyonlarının apoptoz üzerine etkisi.

24 saat sonra AT/EB çift boyası ile boyanan hücrelerde sağlıklı canlı hücreler düzgün yapılı ve yeşil; apoptotik hücreler yoğunlaşmış kromatin ve parçalanmış çekirdek ile sarı-turuncu; nekrotik hücreler ise kırmızı renkte görünmektedir.



Şekil 10. DADS ve DATS'in PC-3 ve WPMY-1 hücreleri üzerindeki etkisi (Grafik Özet)

Tartışma

Prostat kanseri, en sık görülen kanser türlerinden biridir ve özellikle sanayileşmiş ülkelerde erkeklerde ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Tedavi stratejilerinde cerrahi, hormon tedavisi ve kemoterapi olmasına rağmen bir süre sonra ilaçlara direnç gelişebilmektedir (20). Ayrıca, kanser tedavisi için birçok farklı kemoterapötik ilaç kullanılmakta fakat bütün bu ilaçlar sadece kanser hücrelerine değil sağlıklı

hücrelere zarar vermektedir. Bu nedenle, daha etkili ve daha selektif yeni antitümör ajan arayışı giderek artan hızda sürmektedir. Son yıllarda kanser tedavisinde doğal bitkisel ürünler ve etken maddeleri ilgi odağı olmuştur (21). Çok sayıda çalışma sarımsağın etken maddesi olan DADS ve DATS'in çeşitli kanser hücreleri üzerinde sitotoksik, ve apoptotik etkiler gösterdiği bildirmiştir (7). Çalışmamızda DADS ve DATS'in hücre içi ROS'u ve kalsiyumu arttırıp,

glutatyon ve MMP'yi düşürerek hem prostat kanser hem de prostat sağlıklı epitel hücrelerinde sitotoksititeyi genotoksititeyi ve apoptozu indüklediğini gösterdik. Bu etken maddelerin kanser hücrelerini sağlıklı hücrelere göre daha çok etkilediği ve DATS'in DADS'a göre daha çok etkili olduğunu tespit ettik. Sarımsağın ekstraktı ve etken maddeleri ile kanser hücrelerini inhibe eden bir çok çalışma yapılmıştır. Özellikle DADS ve DATS ile bir çok kanser türlerinde çalışılmasına ve etkisi gösterilmesine rağmen sağlıklı hücre ile kanser hücrelerinin sonuçları bir arada değerlendirilmemiştir. DADS ve DATS her ne kadar bitkisel kökenli etken maddeler olsa da sonuçlarımızdan da görüleceği gibi yüksek dozlarda sitotoksik etkileri vardır. Hücre canlılığı ile hücre içi ROS, DNA hasarı ve apoptoz arasında güçlü negatif korelasyonun bulunması, bize kanser hücrelerinin ölümlünde etken maddelerin artan dozları ile birlikte artan hücre içi ROS üretiminin etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda DADS ve DATS artan konsantrasyonlarda (1-400 µM) prostat kanser ve sağlıklı prostat epitel hücreleri üzerine anti-proliferatif etki gösterdiğini, ancak etkinin kanser hücrelerinde sağlıklı hücrelere göre daha fazla olduğunu gördük. Sağlıklı hücrelerde hücre içi hücre içi ROS artış seviyeleri de kanser hücrelerine göre daha düşük bulundu. Kanser hücrelerinde metabolik özellikleri nedeniyle, bazal ROS seviyelerinin sağlıklı hücrelere göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (22). Dolayısı ile, kanser hücrelerinde etken maddelerin pro-oksidan aktivite ile oluşturdukları ROS ve bazal ROS'un kümülatif etkisinin neden olduğu DNA hasarı ve apoptozla bağlı hücre ölümünün sağlıklı hücrelere göre daha fazla olması beklenebilir. Yapılan diğer çalışmalarda DADS insan gastrik kanser hücrelerinde (MGC803) ERK1/2 yolağını inhibe ederek (23), insan kolon kanser hücresi olan HCT-15'te G2/M fazını durdurarak ve ERK fosforilasyonunu inhibe ederek (24), Colo 205 kolon kanser hücresinde ERK1/2, p38, MMP2 ve MMP9'u inhibe ederek (25), yine bir başka insan kolon kanseri hücreleri olan Caco-2 ve HT-29'da HDAC inhibisyonu, histon asetilasyonu, CDKN1A ve p21 aktivasyonu ile (26), SW480 insan kolon kanseri ve NIH3T3 fare fibroblast hücrelerinde G2/M fazını durdurarak (27) inhibisyon sağladığı gösterilmiştir. DATS ise insan prostat kanser hücrelerinde G2/M fazını durdurmuş, Cdc25C'yi hiperfosforilasyona uğratmış ve SiklinB1 kinazı ve colo 205 kolon kanser hücre hattında ERK1/2 yolağını durdurarak kanser hücrelerini inhibe etmiştir (25). Çalışmamızda sitotoksik aktiviteyi en hassas gösteren test olan luminometrik ATP hücre canlılığı deneyi yaparak gösterdik. DADS ve DATS kanser ve sağlıklı hücrelerde doza bağlı sitotoksititeyi arttırdı. Prostat kanser hücrelerindeki IC₅₀ DADS: 22,96 µM ve DATS: 20,24 µM ile prostat epitel hücrelerindeki IC₅₀ DADS: 64,89 µM, DATS: 27,21 µM bulunarak bu maddelerin kanser hücrelerinde sağlık hücrelere göre daha çok etki ettiğini gösterdik. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar DADS ve DATS'in

kanser hücrelerine karşı farklı mekanizmaları kullanarak etkili olduğunu göstermiştir (7). Bu mekanizmalardan biri de hücre içi ROS aktivitesidir. Organosülfür bileşikler olan DADS ve DATS düşük konsantrasyonlarda antioksidan özellik gösterirler ve oksidatif stresi ve hücre içi ROS'u inhibe ederler (28). Yüksek konsantrasyondaki DADS ve DATS hücrede artan hücre içi ROS üretimi ölüm reseptörü ve mitokondriyal yol ile apoptozu neden olabilir (29). Antioksidan bileşiklerin dozlarına göre antioksidatif/prooksidatif etki gösterdiği çeşitli mekanizmaları vardır. Kanser hücrelerinde antiproliferatif/sitotoksik aktivitesinde prooksidan etki sorumludur ve hücre ölümünü modüle etmek için anahar sinyal görevi görür (30). Kanser hücrelerinde üretilen hücre içi ROS miktarı sağlıklı hücrelere göre yüksektir (22). Çalışmamızda relatif olarak kanser hücrelerindeki üretilen hücre içi ROS miktarı sağlıklı hücrelere göre daha yüksek bulunmuştur. Beklenildiği gibi DADS ve DATS doza bağımlı bir şekilde hücre içi ROS miktarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmıştır. Verilerimiz DADS ve DATS'in diğer kanser hücrelerindeki hücre içi ROS artışı ile benzer çıkmıştır (31). Bu sebeple DADS ve DATS'in 24 saatlik inkübasyonu ardından artan hücre içi ROS'un prostat kanser hücrelerindeki kümülatif etkisi sağlıklı prostat epitel hücrelerinden daha çok sitotoksititeye neden olmuştur. Artan hücre içi ROS ile hücre canlılığı arasında hem sağlıklı hem de kanser prostat hücrelerinde güçlü bir negatif korelasyon vardır. Tüm bu sonuçlar ışığında oluşan sitotoksitite DADS ve DATS'in prooksidan aktivitesinden kaynaklandığını göstermektedir. Normal fizyolojik koşullarda hücre içi ROS seviyesinin korunması redoks potansiyeli ve hücre proliferasyonu için önemlidir. Yüksek ROS seviyesi başta DNA olmak üzere lipitlere ve proteinlere hasar verebilir ve apoptotik kaskadı başlatabilir (32).

Hücre içi kalsiyum (Ca²⁺) homeostazı bir çok hücre fonksiyonu kontrol eden sinyal mekanizmalarından biridir. Sitozolik Ca²⁺ konsantrasyonları, hücre zarından veya özel iyon kanalları yoluyla endoplazmik retikulumdan Ca²⁺ iyonlarına bağlıdır ve değişimlere karşı hassastır (33). Hücrelerde artan Ca²⁺ konsantrasyonları proapoptotik mekanizmayı tetikler (34). Çalışmamızdaki verilerde literatürde DADS ve DATS'in inkübasyonunda daha önce gösterilmemiş olan relatif olarak sağlıklı ve kanser hücrelerinde hücre içi Ca²⁺ düzeylerinin doza bağlı olarak arttığı gösterilmiştir. Artan Ca²⁺ düzeyleri ile apoptoz arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğunu gösterdik.

Mitokondriyal disfonksiyonun apoptozu indüklediği ve apoptotik yolağın merkezi olduğu ileri sürülmüştür (35). Çalışmamızda DADS ve DATS doza bağımlı bir şekilde kanser ve sağlıklı hücrelerde mitokondriyal membran potansiyelinde (ΔΨ_m) önemli ölçüde bir azalma meydana getirmiştir. Artan hücre içi ROS ve MMP düzeyleri arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğunu gösterdik. Daha önce yapılan çalışmalar DADS ve DATS'in kanser hücre-

lerinde MMP'yi düşürüp apoptoza neden olduğundan verilerimiz önceki çalışmalar ile uyumludur (36-38).

GSH bir antioksidan moleküldür ve hücreleri ROS'a karşı koruduğundan hücrel hemostaz için önemli bir göstergedir (39). Çalışmamızda kanser ve sağlıklı hücre hatlarında DADS ve DATS'in 24 saatlik inkübasyonu sonrası doza bağlı olarak GSH düzeylerinde azalma meydana gelmiştir. Artan hücre içi ROS düzeyleri ile azalan GSH düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulduk. Azalan GSH düzeyleri özellikle kanser hücrelerini hücre içi ROS'un etkisine karşı daha duyarlı hale getirmiştir.

Çalışmamızda DADS ve DATS'in genotoksik aktivitesini alkali tek hücre elektroforezi ile değerlendirmek için IC₅₀ altındaki dozlarını kanser ve sağlıklı hücrelerde 24 saat inkübe ettik. Genotoksisiteyi yani DNA Hasarını değerlendirmek için *comet assay* metodu en önemli yöntemlerden biridir. DATS ve DATS'in doza bağlı bir şekilde DNA hasarını indüklediğini gösterdik ve kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelere göre hasara daha duyarlı olduğunu gözlemledik. Son yapılan çalışmalarda genotoksik aktivite farklı hücrelerde *comet assay* metodu ile değerlendirilmiş (40) ve bizim sonuçlarımızla uyumlu bulunmuştur. Kanser hücrelerinde artan hücre içi ROS'un DNA hasarını ve apoptozu tetiklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (40). Bu çalışmamız ile DADS ve DATS'in neden olduğu artan hücre içi ROS düzeyleri DNA hasarını ve apoptozu indüklediğini gösterdik.

Apoptoz indüksiyonu DADS ve DATS kaynaklı ölüm mekanizmalarından biridir (10). Hücrelerde meydana gelen apoptozu AT/EB çift boyama yöntemiyle floresans mikroskopta tayin ettik. Bu yöntemde apoptotik, nekrotik ve canlı hücreleri görüntüleyerek hücreleri yarıkantitatif olarak sayıp hesapladık. Hücreleri AT/EB ile boyadıktan sonra canlı, sağlıklı hücreler yeşil, apoptotik hücreler turuncu ve kromatin yoğunlaşmasından dolayı fragmente çekirdekli ve nekrotik hücreler kırmızı renkte gözlemlendi. Çalışmamızda DADS ve DATS ile 24 saat inkübe edilen prostat kanser ve sağlıklı hücrelerinde doza bağlı bir şekilde apoptozda artış gözlemlenmiştir. Kanser hücrelerindeki relatif apoptoz düzeyi sağlıklı hücrelere göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki DADS ve DATS'in diğer hücreler üzerindeki apoptoza etkileri ile uyumludur (10, 36). Prostat sağlıklı ve kanser hücrelerinde artan hücre içi ROS düzeylerinin artan apoptoz ile güçlü pozitif bir korelasyona sahip olduğunu bulduk. Bu durum hücrelerin apoptoz üzerinden sitotoksisiteye gitmesine neden olabilir.

Prostat kanser ve sağlıklı epitel hücrelerinde artan konsantrasyonda DADS ve DATS'in hücre içi ROS'u ve Ca²⁺u artırıp, hücre içi GSH ve MMP'yi düşürerek sitotoksisite, genotoksisite ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Sonuç olarak antioksidan özellik gösteren DADS ve DATS'in yüksek konsantrasyonlarının kanser hücrelerinde prooksidan etki gösterdiği ve ölüm mekanizmalarını tetiklediği

gösterilmektedir (Şekil 10).

Özetle mevcut sonuçlarımızda DADS ve DATS'in kanser hücrelerinde sitotoksisite, genotoksisite ve apoptozu sağlıklı hücrelere göre doza bağımlı olarak daha fazla indükleyebildiği gösterilmiştir. Literatürde DADS ve DATS gibi sülfürlü bileşiklerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik, genotoksik ve apoptotik etkileri ayrı ayrı ele alınmıştır. Çalışmamızın özgünlüğü, DADS ve DATS'in bu etkileri hem prostat kanser hücrelerinde hem de sağlıklı prostat epitel hücrelerinde göstermenin yanında apoptotik yolu indükleyen MMP azalması ve Ca²⁺ artışı ile sitotoksisite ve DNA hasarını indükleyen hücre içi ROS'un artışı ve glutatyon azalmasını bir arada göstermesi nedeniyle literatüre ışık tutmuştur. Tüm bu verilerimiz birlikte ele alındığında DADS ve DATS'in bu etkileri prostat kanser tedavisi için etkili bir strateji olabilir.

Açıklamalar

Teşekkür: Bu çalışma 14 Mart 2017'de Bezmialem Vakıf Üniversitesi "Annual Medical Students Research Presentation Day" de kısa sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin 6.2016/35 nolu projesi ile desteklenmiştir.

Etik Onam: Çalışmamız *in vitro* hücre kültürü çalışması olduğu için herhangi bir etik onama ihtiyaç duyulmamaktadır.

Kaynaklar

1. Pienta KJ, Smith DC. Advances in Prostate Cancer Chemotherapy: A New Era Begins 1. CA Cancer J Clin. 2005;55(5):300-18.
2. Leyh-Bannurah S-R, Gazdovich S, Budäus L, Zaffuto E, Briganti A, Abdollah F, et al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. Eur Urol. 2017;72(1):118-24.
3. Mukherjee AK, Basu S, Sarkar N, Ghosh AC. Advances in cancer therapy with plant based natural products. Curr Med Chem. 2001;8(12):1467-86.
4. Ross SA, Milner JA. Garlic: the mystical food in health promotion. Handbook of nutraceuticals and functional foods: CRC Press; 2016. p. 84-110.
5. Iciek M, Kwiecień I, Wlodek L. Biological properties of garlic and garlic-derived organosulfur compounds. Environ Mol Mutagen. 2009;50(3):247-65.
6. Cao G, Sofic E, Prior RL. Antioxidant capacity of tea and common vegetables. J Agric Food Chem. 1996;44(11):3426-31.
7. Nagini S. Cancer chemoprevention by garlic and its organosulfur compounds-panacea or promise? Anticancer Agents Med Chem. 2008;8(3):313-21.
8. Kaschula CH, Hunter R, Parker MI. Garlic-derived anticancer agents: Structure and biological activity of ajoene. Biofactors. 2010;36(1):78-85.
9. Harris J, Cottrell S, Plummer S, Lloyd D. Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). Appl Microbiol Biotechnol. 2001;57(3):282-6.
10. Hosono T, Fukao T, Ogihara J, Ito Y, Shiba H, Seki T, et al. Diallyl trisulfide suppresses the proliferation and induces apoptosis of human colon cancer cells through oxidative modification of β -tubulin. J Biol Chem. 2005;280(50):41487-93.
11. Tan H, Ling H, He J, Yi L, Zhou J, Lin M, et al. Inhibition of ERK and activation of p38 are involved in diallyl disulfide induced apoptosis of leukemia HL-60 cells. Arch Pharm Res. 2008;31(6):786.

12. Kocyigit A, Güler EM, Karatas E, Caglar H, Bulut H. Dose-dependent proliferative and cytotoxic effects of melatonin on human epidermoid carcinoma and normal skin fibroblast cells. *Mutat Res Genet Environ Mutagen*. 2018;829:50-60.
13. Kocyigit A, Güler EM, Karatas E, Caglar H, Bulut H. Dose-dependent proliferative and cytotoxic effects of melatonin on human epidermoid carcinoma and normal skin fibroblast cells. *Mutat Res*. 2018;829:830:50-60.
14. Untario N, Dewi TC, Widodo MA, Rahaju P. Effect of Tetrodotoxin from Crude Puffer Fish (*Tetraodon fluviatilis*) Liver Extract on Intracellular Calcium Level and Apoptosis of HeLa Cell Culture. *J Trop Life Sci*. 2017;7(1):23-9.
15. Rottenberg H, Wu S. Quantitative assay by flow cytometry of the mitochondrial membrane potential in intact cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 1998;1404(3):393-404.
16. Günes-Bayir A, Kiziltan HS, Kocyigit A, Güler EM, Karatas E, Toprak A. Effects of natural phenolic compound carvacrol on the human gastric adenocarcinoma (AGS) cells in vitro. *Anti-cancer drugs*. 2017;28(5):522-30.
17. Singh NP, Danner DB, Tice RR, Brant L, Schneider EL. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes. *Mutat Res*. 1990;237(3-4):123-30.
18. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Kocyigit A, Celik H, Guzel S, et al. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome. *Mutat Res Fund Mol Mech Mutagen*. 2005;578(1-2):298-307.
19. Kasibhatla S, Amarante-Mendes GP, Finucane D, Brunner T, Bossy-Wetzel E, Green DR. Acridine Orange/Ethidium Bromide (AO/EB) Staining to Detect Apoptosis. *CSH Protoc*. 2006;2006(3).
20. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2018;25(3):220-31.
21. Song Y-h, Sun H, Zhang A-h, Yan G-l, Han Y, Wang X-j. Plant-derived natural products as leads to anti-cancer drugs. *J Med Plant Herb Ther Res*. 2014;2:6-15.
22. Schumacker PT. Reactive oxygen species in cancer cells: live by the sword, die by the sword. *Cancer cell*. 2006;10(3):175-6.
23. Ling H, Zhang L-Y, Su Q, Song Y, Luo Z-Y, Zhou XT, et al. Erk is involved in the differentiation induced by diallyl disulfide in the human gastric cancer cell line MGC803. *Cell Mol Biol Lett*. 2006;11(3):408.
24. Knowles L, Milner J. Diallyl disulfide induces ERK phosphorylation and alters gene expression profiles in human colon tumor cells. *J Nutr*. 2003;133(9):2901-6.
25. Lai KC, Hsu SC, Kuo CL, Yang JS, Ma CY, Lu HF, et al. Diallyl sulfide, diallyl disulfide, and diallyl trisulfide inhibit migration and invasion in human colon cancer colo 205 cells through the inhibition of matrix metalloproteinase-2,-7, and-9 expressions. *Environ Toxicol*. 2013;28(9):479-88.
26. Druesne-Pecollo N, Pagniez A, Thomas M, Cherbuy C, Duée P-H, Martel P, et al. Diallyl disulfide increases CDKN1A promoter-associated histone acetylation in human colon tumor cell lines. *J Agric Food Chem*. 2006;54(20):7503-7.
27. Xiao D, Pinto JT, Gundersen GG, Weinstein IB. Effects of a series of organosulfur compounds on mitotic arrest and induction of apoptosis in colon cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2005;4(9):1388-98.
28. Yin M-c, Hwang S-w, Chan K-c. Nonenzymatic antioxidant activity of four organosulfur compounds derived from garlic. *J Agric Food Chem*. 2002;50(21):6143-7.
29. Wu X-J, Kassie F, Mersch-Sundermann V. The role of reactive oxygen species (ROS) production on diallyl disulfide (DADS) induced apoptosis and cell cycle arrest in human A549 lung carcinoma cells. *Mutat Res Fund Mol Mech Mutagen*. 2005;579(1-2):115-24.
30. Yordi EG, Pérez EM, Matos MJ, Villares EU. Antioxidant and prooxidant effects of polyphenolic compounds and structure-activity relationship evidence. *Nutrition, well-being and health*. 2012;10:29471.
31. Das A, Banik NL, Ray SK. Garlic compounds generate reactive oxygen species leading to activation of stress kinases and cysteine proteases for apoptosis in human glioblastoma T98G and U87MG cells. *Cancer*. 2007;110(5):1083-95.
32. Liao Y, Bai H, Li Z, Zou J, Chen J, Zheng F, et al. Longikaurin A, a natural ent-kaurane, induces G2/M phase arrest via downregulation of Skp2 and apoptosis induction through ROS/JNK/c-Jun pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis*. 2014;5(3):e1137-e.
33. Berridge MJ. Calcium microdomains: organization and function. *Cell Calcium*. 2006;40(5-6):405-12.
34. Hajnóczky G, Csordás G. Calcium signalling: fishing out molecules of mitochondrial calcium transport. *Curr Biol*. 2010;20(20):R888-91.
35. Ly JD, Grubb DR, Lawen A. The mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$) in apoptosis; an update. *Apoptosis*. 2003;8(2):115-28.
36. Kim Y-A, Xiao D, Xiao H, Powolny AA, Lew KL, Reilly ML, et al. Mitochondria-mediated apoptosis by diallyl trisulfide in human prostate cancer cells is associated with generation of reactive oxygen species and regulated by Bax/Bak. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(5):1599-609.
37. Truong D, Hindmarsh W, O'Brien P. The molecular mechanisms of diallyl disulfide and diallyl sulfide induced hepatocyte cytotoxicity. *Chem Biol Interact*. 2009;180(1):79-88.
38. Choi YH, Park HS. Apoptosis induction of U937 human leukemia cells by diallyl trisulfide induces through generation of reactive oxygen species. *J Biomed Sci*. 2012;19(1):50.
39. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids*. 2012;2012.
40. Sielicka-Dudzin A, Borkowska A, Herman-Antosiewicz A, Wozniak M, Jozwik A, Fedeli D, et al. Impact of JNK1, JNK2, and ligase Itch on reactive oxygen species formation and survival of prostate cancer cells treated with diallyl trisulfide. *Eur J Nutr*. 2012;51(5):573-81.

Parotis Kitlelerinde Klinik Deneyimimiz: Kitle Boyutu ile İnce İğne Biyopsi Sonuçları Arasındaki İlişki

Our Clinical Experiences in Parotid Masses: The Relationship Between the Size of Parotid Masses and the Results of Fine Needle Aspiration Biopsy

Kadir ÖZDAMAR¹ , Alper ŞEN² , Yavuz GÜLER³ , Bilge Nur CÜCE⁴ 

1 Özel Lotus Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa
2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa
3 Balıklıgöl Devlet Hastanesi Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Bölümü, Şanlıurfa
4 Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Öz.

Amaç: Parotis kitle boyutu ile ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek.
Materyal ve Metod: Bu çalışmaya parotis bezinde kitle nedeniyle preoperatif İİAB yapılan 56 olgu (25 erkek 31 kadın; ortalama yaş 43.0 ± 11.2 yıl, aralık: 13-82) dahil edildi. Tüm olgulara tam bir kulak burun boğaz muayenesi yapıldıktan sonra, parotis İİAB yapıldı. Tüm olgular kitle boyutuna göre, 2 cm'den küçük, 2-4 cm arasında olanlar ve 4 cm'den büyük olanlar olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kitle boyutuna göre İİAB nin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif öngörü ve negatif öngörü değerleri değerlendirildi.
Bulgular: Parotis kitleleri için İİAB 'nin duyarlılığı %60, özgüllüğü %95,5, doğruluk %81, pozitif öngörü değeri %90 ve negatif öngörü değeri %77,8 idi. Kitle boyutu 2 cm 'den küçük olanlar için duyarlılık %50, özgüllük %88,9, doğruluk %76,9, pozitif öngörü değeri %66,7 ve negatif öngörü değeri %80 idi. Kitle boyutu 2- 4 cm arasında olanlar için duyarlılık %50, özgüllük %100, doğruluk %83,3, pozitif öngörü değeri %100 ve negatif öngörü değeri %80 idi. Kitle boyutu 4 cm 'den büyük olanlar için duyarlılık %80, özgüllük %100, doğruluk %83,3, pozitif öngörü değeri %100 ve negatif öngörü değeri %50 idi.
Sonuç: Bu çalışmada, parotis kitle boyutu ile İİAB test sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Parotis kitle boyutu arttıkça, İİAB test sonuçlarının duyarlılık ve özgüllüğünün arttığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Parotis tümörü, Boyut, İnce iğne aspirasyon biyopsisi, Duyarlılık

Abstract

Background: To evaluate the relationship between the size of parotid gland masses and the results of fine needle aspiration biopsy (FNAB).

Materials and Methods: In total, 56 patients (25 males 31 females; average age, 43.0 ± 11.2 years; age range: 13–82 years) with parotid gland mass who underwent preoperative FNAB were included in this study. All patients underwent parotid FNAB following clinical examination. All patients were divided into three groups in terms of the size of parotid gland mass; <2 cm, 2-4 cm and >4 cm. The sensitivity, specificity, the diagnostic accuracy, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of FNAB were evaluated according to the size of mass.

Results: The sensitivity, specificity, overall accuracy, PPV and NPV rates of FNAB for parotid masses were 60%, 95.5%, 81.0%, 90.0% and 77.8%, respectively. For parotid mass with a size smaller than 2 cm, the sensitivity, specificity, overall accuracy, PPV and NPV rates of FNAB were 50%, 88.9%, 76.9%, 66.7% and 80%, respectively. For parotid mass with a size between 2-4 cm, these rates were 50%, 100%, 83.3%, 100% and 80%, respectively. For parotid mass with a size bigger than 4 cm, 80%, 100%, 83.3%, 100% and 50%, respectively.

Conclusion: In the present study, we evaluated the relationship between the size of parotid gland mass and the results of FNAB. It was observed that the sensitivity and specificity of FNAB test increased as the parotid mass size increased.

Key words: Parotid neoplasm, Size, Fine needle aspiration biopsy, Sensitivity

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Dr. Yavuz GÜLER

Balıklıgöl Devlet Hastanesi Kulak
Burun ve Boğaz Hastalıkları Bölümü,
Şanlıurfa

e-mail: dryavuzguler@hotmail.com

Tel: +90 5446500750

Geliş tarihi / Received:
13.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:
10.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.768541

Giriş

Tükürük bezi sistemi, vücutta büyük ve küçük birçok tükürük bezinden oluşmaktadır. Parotis, submandibuler ve sublingual bezler major tükürük bezleri olarak kabul edilirken, oral kavite, dil, dil kökü, nazofarenks, yumuşak ve sert damak submukozasında yerleşmiş çok sayıda minör tükürük bezi bulunmaktadır (1). Tükürük bezi tümörleri, baş boyun tümörlerinin sadece %2-3' ünü oluşturmaktadır (2). Bu tümörler, tükürük bezlerinin bulunduğu her alanda görülebilmesine rağmen, en sık olarak parotis bezinde görülmektedir (3). Literatürde, tanımlanmış çok sayıda histopatolojik tükürük bezi tümörü bulunmaktadır. En sık görülen benign tümör pleomorfik adenom iken, en sık görülen malign tümör mukoepidermoid karsinomdur (4,5). Tükürük bezi tümörlerinin çoğunluğu, klinik bulgu vermeden yavaş büyüyen kitleler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu tümörlerin, klinik semptom vermeden yavaş büyümeleri olguların hekime başvurusunu geciktirmektedir. Abrams ve Finck (2) tarafından sunulan bir sialoadenoma papilliferum olgusunda, olgunun kitleyi fark edip hekime başvurusu arasında geçen sürenin yaklaşık 10 ile 12 yıl arasında değiştiğini bildirmiştir.

Tükürük bezi tümörlerinin yönetimi, cerrahlar arasında farklılık göstermektedir. Literatürde bu konuda kabul edilmiş bir tıbbi rehber bulunmamaktadır. Parotis kitlelerindeki malignite şüphesi, klinik korelasyon ile olgunun anamnezi arasındaki korelasyona dayanmaktadır (3). Birçok tanısal test bulunmakla birlikte, hiçbir tanısal testin sonucu kesin değildir. En sık kullanılan tanısal test, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB)'dir (4-8). İİAB, daha çok tiroid nodülü ve boyun kitlelerinin tanısında kullanılırken, son zamanlarda parotis kitlelerinin tanısında da kullanılır hale gelmiştir. İİAB 'nin poliklinik şartlarında kolay ve güvenilir şekilde yapılabilmesi, işlem öncesinde anesteziye ihtiyaç duyulmaması, hızlı sonuç alınabilmesi ve nispeten kabul edilebilir düzeyde doğru tanı koyması, testin kullanımını artırmıştır (9-11). Parotis kitlelerinde İİAB 'nin kullanımı konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Batsakis ve ark. (12) parotis kitlelerinde preoperatif İİAB yapılmasının çoğu hasta için gereksiz olduğunu bildirmiştir.

Literatürde, parotis kitle boyutu ile İİAB sonuçları arasındaki ilişkisini araştıran çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, parotis kitle boyutu ile İİAB test özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif klinik çalışma, Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemiz kulak burun boğaz hastalıkları kliniğinde parotis bezinde kitle nedeniyle opere edilen 56 olgu (25 erkek 31 kadın; ort.yaş 43.0±11.2 yıl, aralık: 13-82) ile yapıldı. Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul no:18/01/04). Çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu

ilkeleri ve İyi klinik uygulamalar kılavuzuna uygun olarak gerçekleştirildi.

Hastaların demografik bilgilerine hastane kayıt sistemindeki dosyaları taranarak ulaşıldı. Tüm olgulara tam bir kulak burun boğaz muayenesi yapıldıktan sonra, parotis ultrasonografik (USG) ve parotis MR görüntüleme istendi. Parotis USG ve MRI görüntülerine göre yüzeysel ve derin lob ayrımı yapılarak kitle saptanan tüm olgulara poliklinik şartlarında, lokal anestezi madde enjeksiyonunun ardından, 23 gauge (0.57 mm) iğne ile İİAB yapıldı. İİAB kitleye tek bir noktadan 45 derecelik açıyla girilerek yapıldı. Elde edilen patolojik materyaller en az 3-4 adet lama püskürtüldükten sonra alkol içinde fiksasyonu sağlanarak patoloji laboratuvarına gönderildi. İİAB sonucuna göre olgular benign, şüpheli malign, malign ve non-diagnostik olarak değerlendirildi. Tüm olgular İİAB sonucuna göre bilgilendirildi ve olgulardan cerrahi için onam alındıktan sonra ameliyat edildi. Tüm patolojik materyaller histopatolojik incelemeye gönderildi. Tüm olgular kitle boyutuna göre, 2 cm 'den küçük, 2-4 cm arasında ve 4 cm 'den büyük olmak üzere üç gruba ayrıldı. Kitle boyutuna göre İİAB 'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü (PÖD) ve negatif öngörü değerleri (NÖD) değerlendirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için Windows Statistical package for Social Science (SPSS) 13.0 (SPSS inc., Chicago, ABD) bilgisayar programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlarda ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum kullanıldı.

Bulgular

Olguların 41 'ine (%73.2) süperfisial parotidektomi uygulandırken, 15 olguya (%17.8) total parotidektomi uygulandı. Parotis kitleleri 16 olguda (%28.5) sağ tarafta saptanırken, 40 olguda (%71.5) ise sol tarafta saptandı. Parotis İİAB sonuçları tablo 1 'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Parotis İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonuçları

Parotis İİAB sonucu	Sayı (%)
Pleomorfik adenom	4 (%7.1)
Warthin tümörü	3 (%5.4)
Diğer benign sitopatolojik bulgular(kronik enflamasyon, lenf nodu hiperplazisi, kistik lezyon)	23 (%41.0)
Non-diagnostik	19 (%33.9)
Malignite şüpheli lezyon	6 (%10.8)
Mukoepidermoid karsinom	1 (%1.8)
Toplam	56 (%100)

İİAB; İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Histopatolojik sonuçlar tablo 2 'de özetlenmiştir. Histopatolojik sonuçlar ile İİAB arasındaki korelasyon tablo 3 'de özetlenmiştir. Histopatolojik sonuçlar, kitle boyutuna göre değerlendirildiğinde 19 olguda (%33.9) 2 cm 'in altında, 34 olguda (%60.7) 2-4 cm arasında ve 7 olguda

(%5.4) 4 cm 'den büyük idi (Tablo 4).

Tablo 2. Postoperatif histopatolojik sonuçlar

Postoperatif histopatolojik sonuçlar	Sayı (%)
Pleomorfik adenom	19 (%33.9)
Warthin tümörü	10 (%17.9)
Diğer benign sitopatolojik bulgular(kronik enflamasyon, lenf nodu hiperplazisi, kistik lezyon)	19 (%33.9)
Mukoepidermoid karsinom	4 (%7.1)
Adenoid kistik karsinom	1 (%1.8)
Non-hodgkin lenfoma	1 (%1.8)
Leomyosarkom	1 (%1.8)
Adenokarsinom	1 (%1.8)
Toplam	56 (%100)

Tablo 3. Parotis kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histopatolojik sonuçların karşılaştırılması

Histopatolojik sonuçlar					
İnce iğne aspirasyon biyopsisi	Whartin Adenom	Pleomorfik Adenom	Diğer benign tümör	Malign lezyonlar	Toplam
Pleomorfik adenoma	3	0	0	1	4
Whartin tümör	0	3	0	0	3
Diğer benign lezyonlar	6	4	12	1	23
Non-diagnostik	10	3	6	0	19
Şüpheli malignite	0	0	1	5	6
Malign tümörler	0	0	0	1	1
Toplam	19	10	19	8	56

Tablo 4. Parotis kitlesi boyutuna göre ince iğne aspirasyon biyopsisinin histopatolojik sonuçlarla uyumunun değerlendirilmesi

Kitle boyutu	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
0< ≤2 cm	*18 olgunun İİAB ile histopatolojik sonuç karşılaştırması - 6 olguda sonuçlar uyumlu, -12 olguda sonuçlar uyumsuz
2< ≤4 cm	* 30 olgunun İİAB ile histopatolojik sonuç karşılaştırması, -13 olguda sonuçlar uyumlu, -17 olguda sonuçlar uyumsuz
>4 cm	*7 olgunun İİAB ile histopatolojik sonuç karşılaştırması - 5 olguda sonuçlar uyumlu, -2 olguda sonuçlar uyumsuz.

Parotis kitleleri için İİAB 'nin duyarlılığı %60, özgüllüğü %95.5, doğruluk %81, PÖD %90 ve NÖD %77.8 idi. Kitle boyutu 2 cm 'den küçük olanlar için duyarlılık %50, özgüllük %88.9, doğruluk %76.9, PÖD %66.7 ve NÖD %80 idi. Kitle boyutu 2- 4 cm arasında olanlar için duyarlılık %50, özgüllük %100, doğruluk %83.3, PÖD %100 ve NÖD %80 idi. Kitle boyutu 4 cm 'den büyük olanlar için duyarlılık %80, özgüllük %100, doğruluk %83.3, PÖD %100 ve NÖD %50 idi (Tablo 5).

Tartışma

İİAB ucuz, güvenli, uygulaması kolay, nispeten ağrısız ve minimal komplikasyonları olan tanısal bir testtir (13-15). Parotis kitlelerinde kullanımı konusunda literatürde henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır. Çoğu cerrah, ameliyat planını yaparken İİAB sonuçlarını göz önüne almadığını bildirmektedir (16,17). Parotis kitlelerinin yönetiminde İİAB 'nin yapılması gerektiğini bazı cerrahlar savunurken, bazıları İİAB 'ye gerek olmadığını savunmaktadır (18-20). Parotis kitlelerinde İİAB yapılmasının temel amacı malign bir tümörün benign bir tümörden ayrımını yapmaktır. İİAB ile tümörün histolojik tipi konusunda bilgi sahibi olunması, yapılacak cerrahi işlemin önceden planlanmasına katkı sağlayacaktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılındaki parotis tümörleri sınıflamasında, 25 'den fazla malign tümör tariflenirken, sadece 9 benign tümör tariflenmiştir (21). İİAB yapılarak malign tümör tanısı konulması, tümörün evrelemesi, cerrahi planlaması, hastaya olası risk ve komplikasyonlar hakkında daha detaylı bilgi verilmesini sağlayacaktır. Bu çalışmada, klinik muayene ve radyolojik değerlendirme sonrası parotis kitlesi saptanan tüm olgulara İİAB önerilmiştir.

Tablo 5. Parotis kitle boyutuna göre İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Sonuçlarının değerlendirilmesi.

Parotis bezi kitle boyutu	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk	PÖD	NÖD
Tüm gruplar	%60	%95.5	%81	%90	%77.8
Alt gruplar					
0< ≤2 cm	%50	%88.9	%76.9	%66.7	%80
2< ≤4 cm	%50	%100	%83.3	%100	%80
>4 cm	%80	%100	%83.3	%100	%50

PÖD, Pozitif Öngörü Değeri; NÖD, Negatif Öngörü Değeri.

Literatürde, İİAB duyarlılığı %54 ile %92 arasında bildirilirken, özgüllük %86 ile %100 arasında bildirilmiştir (Tablo-6). Piccioni ve ark. (22) yaptıkları çalışmada, parotis İİAB 'in duyarlılığı %81 ve özgüllüğünü %99 olduğunu bildirmiştir. Lurie ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, İİAB 'nin duyarlılığı %66, özgüllüğü %100 ve doğruluğu %69.2 olarak bildirilmiştir. Lim ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, duyarlılık ve özgüllük %80 ve %100 olarak bildirilmiştir. Aydoğdu ve ark. (24) yaptıkları çalışmada, duyarlılık %75, özgüllük %95.4, PÖD %75, NÖD %87.5 ve doğruluk %85.7 olarak bildirilmiştir. Yeğin ve ark. (3) tarafından yapılan çalışmada, bu oranlar sırasıyla %57.2, %100, %91.4, %100 ve %92 olarak bildirilmiştir. Zbaren ve ark. (10) bu oranları sırasıyla %64, %95, %83, %87 ve %86 olarak bildirmiştir. Özdoğan ve Özel (25) yaptıkları çalışmada, bu oranları sırasıyla %80, %99.1, %88.8, %98.3 ve %97.6 olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, İİAB testinin duyarlılığı %60, özgüllüğü %95.5, PÖD %90, NÖD %77.8 ve doğruluk %81 olarak saptandı. Tüm olgular parotis kitlesinin boyutuna göre üç gruba ayrıldı. Kitle boyutu 2 cm 'den küçük olan olgular için bu oranlar sırasıyla %50, %88.9, %66.7, %80 ve %76.9 idi.

Kitle boyutu 2- 4 cm arasında olanlar için bu oranlar sırasıyla %50, %100, %100, % 80 ve %83.3 idi. Kitle boyutu 4 cm 'den büyük olanlar için bu oranlar sırasıyla %80, %100, %100, %50 ve %83.3 idi. Literatürde kitle boyutu ile İİAB test sonuçları arasındaki ilişkiyi açıklayan çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma verileri değerlendirildiğinde, kitle boyutu arttıkça maligniteyi saptama ve doğru tanı koyma oranı da artmaktadır. Büyük kitlelerde, parotis benign ve malign tümör saptanma oranının artması, gereksiz cerrahileri önleyecektir. Bununla birlikte, İİAB ile hiçbir zaman malignite kesin olarak dışlanamaz.

Tablo 6. Daha önce yapılmış olan çalışmaların değerlendirilmesi

	Sayı	Duyarlılık	Özgüllük	Doğruluk
Yegin (3)	61	57.2	100	92
Aydın (7)	60	94.2	100	100
Mahmudova(8)	44	73	93	87
Lim(9)	91	80	100	85.1
Zbaren (10)	228	64	95	86
Fakhry (15)	202	80	89.5	86.5
Al-Khafaji (17)	154	82	86	84
Stewart (18)	341	92	100	98
Seethala (20)	220	86	92	90
Piccioni(22)	176	81	99	97
Lurie(23)	52	66	100	69.2
Aydoğdu (24)	128	75	95.4	85.7
Aversa (26)	310	83	100	97
Özdamar (28)	90	69.6	93.1	86.4
Bajaj (29)	69	84	96	94
Günizi (30)	66	64	91	86
Bu çalışma	56	60	95.5	87

Schmidt ve ark. (11) tarafından yapılan, 2011 yılına kadar yapılmış olan çalışmaları değerlendiren bir meta-analiz çalışmasında, İİAB testinin duyarlılığı %80 ve özgüllüğünü %97 olduğunu bildirmiştir. Parotis kitlelerinde İİAB testinin duyarlılığı %95 'den daha yüksek oranda bildiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun nedeni, malignite tanısını yüksek oranda yanlış saptamasıdır. Yapılan çalışmalarda malign tümörlerin %8-49 oranında yanlışlıkla benign patoloji olarak rapor edildiği bildirilmiştir (8-11,26,27). Bu çalışmada, İİAB sonucu negatif olan iki olgunun patolojik spesmen incelemesi sonucunda bir olgu leiomyosarkom iken, diğer olgu adenoid kistik karsinom olduğu saptandı. Parotis İİAB testinin düşük doğru tanı koymasının nedenleri arasında geniş histopatolojik tanı spektrumunun olması, deneyimli bir sitopatoloğa ihtiyaç duyulması, İİAB 'yi yapan hekimin deneyimi, aspiratın alınması ve hazırlanması sırasında meydana gelen teknik sorunlar yer almaktadır (3,4).

Parotis kitlelerinin İİAB tanısı, yanlış tanı ve tanısal olmayan örnek (non-diagnostik) olmak üzere iki önemli durumdan etkilenmektedir. Tanısal olmayan örnek, histopatolojik tanı için yeterli materyal alınmaması olarak tanımlanır. Deneyimsiz sitopatolog ve alınan örnekte çok sayıda farklı hücre bulunması, yanlış tanı konulmasının başlıca nedenlerindedir. Tanısal olmayan örnek alınmasının nedenleri arasında, İİAB 'nin deneyimsiz hekimler tarafından alınması, alınan materyalde nekroz ve hemorajik alanların olması, hücre içeriğinin düşük olması ve küçük kitlelerden örnek alınması sayılabilir (3,8,11). Yetersiz materyal ve yanlış tanı oranı literatürde %3 ile 34 oranında bildirilmektedir (11,28). Yeğin ve ark. (3) yaptıkları çalışmada, tanısal olmayan örnek (non-diagnostik) oranı %18.1 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada, İİAB sonucu 19 olguda (%33.9) tanısal olmayan örnek olduğu saptandı.

İİAB sonuçlarının doğru yorumlanması ve yanlış tanı oranının düşürülmesi, cerrah ile sitopatolog arasındaki uyuma bağlıdır. Sitopatoloğa olgu hakkında önceden bilgi verilmesi ve cerrahın malignite şüphesini sitopatologla paylaşması, daha etkin ve efektif sonuçların alınmasını sağlayacaktır (2).

USG eşliğinde yapılan İİAB test duyarlılığın, görüntüleme olmadan yapılan İİAB sonuçlarına göre daha yüksek olduğu raporlanmıştır (29,30). Bajaj ve ark. (29) tarafından yapılan çalışmada, USG ile yapılan İİAB duyarlılığının %20 'den %65 'e yükseldiğini bildirmiştir. Başka bir çalışmada, Prataş ve ark. (16) USG kullanımıyla duyarlılığın %85 'e yükseldiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, İİAB USG kullanılmadan yapılmıştır. Hastanemizde girişimsel radyoloji kliniğinin iş yükünün fazla olması ve USG eşliğinde İİAB randevularının geç verilmesi, tanı koyma sürecinin uzaması nedeniyle, USG eşliğinde İİAB 'ler yapılamamıştır. Çalışmamızda, tanısal olmayan örnek oranının yüksek olması, bu durumla ilişkilendirilebilir. İİAB 'nin USG eşliğinde, girişimsel radyoloji kliniğinde yapılması, testin duyarlılığını arttıracaktır.

Çalışmamız parotis kitle boyutu ile İİAB test sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemesi açısından değerli bir çalışma olmasına karşın, bazı limitasyonları mevcuttur. Çalışmaya alınan olgu sayısının nispeten az olması, retrospektif çalışma olması ve İİAB 'nin USG eşliğinde yapılmaması başlıca limitasyonlarındandır. Bununla birlikte, ülkemizde her hastanede girişimsel radyoloji kliniklerinin olmaması, girişimsel radyoloji kliniklerinin iş yüklerinin fazla olması nedeniyle, tanı ve tedavinin gecikmemesi için İİAB 'nin USG olmasa da deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, bu çalışmada, parotis kitle boyutu ile İİAB test sonuçları arasındaki ilişki değerlendirildi. Parotis kitle boyutu arttıkça, İİAB test sonuçlarının duyarlılık ve özgüllüğünün arttığı saptandı. Parotis İİAB ile kesin tanı konulamamakla beraber, güvenli, uygulaması kolay ve ucuz bir

işlem olması nedeniyle deneyimli hekimler tarafından uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Açıklamalar

Etik Onam: Çalışma Harran Üniversitesi Etik Kurulu 04.01.2018 tarih ve 04 nolu kararla onaylanmıştır.

Çıkar çatışması: Yazarlar tarafından bildirilen çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal destek: Herhangi bir kurum veya kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- 1- Liu CC, Jethwa AR, Khariwala SS, Johnson J, Shin JJ. Sensitivity, Specificity, and Posttest Probability of Parotid Fine-Needle Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;154:9-23.
- 2- Loehn B, Sutton C, Jastram-Belcher J, Harton A, Anderson D, Walvekar RR. Sialadenoma papilliferum of the parotid gland: case report and review of literature. *Head Neck* 2013;35:74-6.
- 3- Yegin Y, Çelik M, Olgun B, Şimşek BM, Kayhan FT. Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy in parotid gland neoplasms. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2016;2(2):56-60.
- 4- Demir D, Akçam MT, Karakoç Ö, Öngörü Ö, Yetişer S. Diagnostic accuracy of fine needle aspirati on biopsy in head and neck masses. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 2006;5:5-11.
- 5- Zepa Zepa V, Cuesta González MT, Agostini Porras G, Marcano Acuña M, Estellés Ferriol E, Dalmau Galofre J. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology in parotid tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65:157-61.
- 6- Koç S, Eyibilen A, Aladağ İ, Aksakal C. Parotis lezyonlarında ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanıs al değeri. *AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;6:25-9.
- 7- Aydın S, Hardal Ü, Şanlı A, Evren C, Gül AE. Parotis bezi kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin yeri. *Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2006;17:13-6.
- 8- Mahmudova R, Akyıldız S, Midilli R, Uluöz Ü, Yavuzer A. Parotis kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin tanıs al değeri. *Ege Tıp Dergisi* 2010;49:83-6.
- 9- Lim CM, They J, Loh KS, Chao SS, Lim LH, Tan LK. Role of fine-needle aspiration cytology in the evaluation of parotid tumours. *ANZ J Surg* 2007;77:742-4.
- 10- Zbaren P, Schar C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope* 2001;111:1989-92.
- 11- Schmidt RL, Hall BJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011;136:45-59.
- 12- Batsakis JG, Sueige N, El-Naggar AK. Fine-needle aspiration of salivary glands: its utility and tissue effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:185-8.
- 13- Çuhruk Ç, Saatçi MR, Demireller A, Vural E. Parotis malign tümörleri hakkında gözlemlerimiz ve tedavi prensiplerimiz. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1995;33:212-22.
- 14- Jeong WJ, Park SJ, Cha W, Sung MW, Kim KH, Ahn SH. Fine needle aspiration of parotid tumors: diagnostic utility from a clinical perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1278-82.
- 15- Fakhry N, Antonini F, Michel J, Penicaud M, Mancini J, Lagier A, et al. Fine-needle aspiration cytology in the management of parotid masses: evaluation of 249 patients. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129:131-5.
- 16- Pratap R, Qayyum A, Ahmed N, Jani P, Berman LH. Ultrasound-guided core needle biopsy of parotid gland swellings. *J Laryngol Otol*

2009;123:449-52.

17- Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer* 1998;84:153-9.

18- Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol* 2000;22:139-46.

19- Postema RJ, van Velthuysen ML, van den Brekel MW, Balm AJ, Peterse JL. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions in The Netherlands Cancer Institute. *Head Neck* 2004;26:418-24.

20- Seethala RR, LiVolsi VA, Baloch ZW. Relative accuracy of fine-needle aspiration and frozen section in the diagnosis of lesions of the parotid gland. *Head Neck* 2005;27:217-23.

21- Lin AC, Bhattacharyya N. The utility of fine needle aspiration in parotid malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:793-8.

22- Piccioni LO, Fabiano B, Gemma M, Sarandria D, Bussi M. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of parotid lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31:1-4.

23- Lurie M, Misselevitch I, Fradis M. Diagnostic value of fine-needle aspiration from parotid gland lesions. *Isr Med Assoc J* 2002;4:681-3.

24- Aydoğdu İ, Saltürk Z, Uyar Y, Yıldırım G, Çakır Ç, Ataç E. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisinin Parotis Kitlelerinin Tanısındaki Yeri. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2015;31(4):175-8.

25- Özdoğan F, Özel HE. Correlation between fine needle aspiration biopsy and histopathological findings in the diagnosis of parotid tumors. *J Clin Anal Med* 2017;8(4): 324-6.

26- Aversa S, Ondolo C, Bollito E, Fadda G, Conticello S. Preoperative cytology in the management of parotid neoplasms. *Am J Otolaryngol* 2006;27:96-100.

27- Stow N, Veivers D, Poole A. Fine-needle aspiration cytology in the management of salivary gland tumors: an Australian experience. *Ear Nose Throat J* 2004;83:128-31.

28- Özdamar K, Aydın S, Altaş B, Yücebaş K, Altınay S, Öğreden Ş, Oktay MF. Parotis kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisinin önemi. *KBB Uygulamaları* 2015; 3(1): 20-4.

29- Bajaj Y, Singh S, Cozens N, Sharp J. Critical clinical appraisal of the role of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the management of parotid tumors. *J Laryngol Otol* 2005;119:289-92.

30- Günizi H, Güney K. Parotis kitlelerinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ve histolojik bulguları arasındaki korelasyon. *Şişli Etfal EAH Tıp Bülteni* 2013;47(4):177-80.

The Association of The Prolongation Of P-Wave Duration With Ascending Aortic Dilatation In Obese Patients

Obez hastalarda P dalga süresinin uzamasının asendan aort dilatasyonu ile ilişkisi

Mustafa DOĞDUŞ¹  İlhan KOYUNCU¹  Mustafa YENERÇAĞ² 

1 Uşak University, Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Uşak, Turkey,

2 University of Health Sciences, Samsun Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Samsun, Turkey

Abstract

Background: Ascending aortic dilatation (AAD) is a clinical entity, which is closely related to acute aortic syndromes and can be mortal if not detected at an early stage. Interatrial block (IAB) is a conduction delay between the both atriums and is associated with cardiovascular diseases. We think that IAB may accompany with obese patients with AAD, and the diameter of ascending aorta may be correlated with P-wave duration. Thus, in the current study, we aimed to evaluate the association between AAD and IAB in obese patients.

Materials and Methods: A total of 318 consecutive obese subjects who were presented to our outpatient clinic for routine follow-up were enrolled into the study. Standard 12-lead ECGs were recorded. Clinical characteristics, echocardiographic data, and laboratory results of the patients were obtained.

Results: The mean age of the patients was 62.7 ± 10.3 years, and 199 (62.5%) of the patients were female. The frequency of IAB was significantly higher and P-wave duration was significantly increased in the AAD (+) patients than in the AAD (-) subjects ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). The strongest correlation was found between ascending aortic diameter and P-wave duration ($r = 0.713$, $p < 0.001$). In linear regression analysis, P-wave duration ($\beta = 0.695$, $p < 0.001$) and left atrial volume index (LAVI) ($\beta = 0.611$, $p = 0.005$) were found to be independent predictors of ascending aortic diameter.

Conclusions: We demonstrated that prolongation of P-wave duration and increased LAVI values were significantly associated with ascending aortic diameter. Therefore, we think that P-wave duration may be used in the follow-up of the AAD patients.

Key Words: Ascending aortic dilatation, interatrial block, obesity, P-wave duration

Öz.

Amaç: Asendan aort dilatasyonu (AAD), akut aort sendromlarıyla yakından ilişkili olan ve erken bir aşamada tespit edilmezse ölümcül olabilen klinik bir antitedir. İnteratriyal blok (İAB) her iki atriyum arasında bir iletim gecikmesidir ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilidir. İAB'nin AAD'li obez hastalara eşlik edebileceğini ve asendan aort çapı ile P-dalga süresinin ilişkili olabileceğini düşündük. Bu nedenle, bu çalışmada obez hastalarda AAD ve İAB arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Materyal ve Metod: Rutin takip için polikliniğimize başvuran 318 ardışık obez hasta çalışmaya dahil edildi. Standart 12 derivasyonlu EKG'ler kaydedildi. Hastaların klinik özellikleri, ekokardiyografik verileri ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 62.7 ± 10.3 yıl idi ve hastaların 199'u (% 62.5) kadındı. İAB sıklığı ve uzamış P dalga süresi AAD (+) hastalarında AAD (-) gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$, sırasıyla). En güçlü korelasyon, asendan aort çapı ile P-dalga süresi arasında bulundu ($r = 0.713$, $p < 0.001$). Lineer regresyon analizinde, P-dalga süresi ($\beta = 0.695$, $p < 0.001$) ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI) ($\beta = 0.611$, $p = 0.005$) asendan aort çapının bağımsız belirleyicileri olarak bulundu.

Sonuç: P-dalga süresinin uzamasının ve artmış LAVI değerlerinin asendan aort çapı ile anlamlı bir ilişkisinin olduğunu gösterdik. Bu nedenle, P dalgası süresinin AAD hastalarının takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Asendan aort dilatasyonu, interatriyal blok, obezite, P-dalga süresi

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Mustafa DOĞDUŞ, M.D.,

Uşak University, Training and
Research Hospital, Department of
Cardiology, 64100, Uşak, Turkey,

e mail: mdogdus@hotmail.com
Tel:0 537 733 4982

Geliş tarihi / Received:
13.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:
07.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.768880

Introduction

Ascending aortic dilatation (AAD) is a clinical entity, which is closely related to acute aortic syndromes and can be mortal if not detected at an early stage (1). The enlargement of the ascending aorta is defined as aneurysm if it is over the one and a half times the normal diameter. Aortic aneurysm is associated with more than 5% rupture risk per year resulting with death (2). Several local and/or systemic factors have pivotal roles in the pathogenesis of AAD such as increased age, smoking, male gender, familial genetic factors, hemodynamic alterations, inflammation of the aorta, and destructive remodeling of the extracellular matrix (3-7). Recently, several studies have demonstrated that obesity and metabolic syndrome also contribute to dilatation of the aorta (8,9).

Obesity, which is associated with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors, has become a major problem threatening public health worldwide (10). Obesity acts on the cardiovascular system directly via inflammatory processes, and indirectly by potentializing comorbid conditions such as diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT). As a result, a cardiomyopathy triggered by obesity is occurred. This cardiomyopathy, also known as "obesity cardiomyopathy", has a complex interplay of neuronal, hemodynamic, hormonal, and metabolic factors which contribute to inflammation, hypertrophy, apoptosis, and interstitial myocardial fibrosis (11-14). Increased inflammatory activity and high atrial pressure in obesity cause structural and electrical remodeling of the left atrium (LA). Atrial fibrosis is the underlying mechanism of LA remodeling, which develops atrial fibrillation (AF) in the long term; and its electrocardiographic (ECG) finding is interatrial block (IAB) (15).

IAB, a conduction delay over the Bachmann bundle, is characterized by the presence of a prolonged P-wave duration that exceeds 120 ms on the 12-lead surface ECG (16). IAB is known to be associated with AF, atrial tachyarrhythmias, LA electromechanical dysfunction, thromboembolic ischemic stroke, and increased cardiovascular mortality (17-19). Therefore, IAB may be useful in the follow-up of people with obesity or metabolic syndrome at risk for such clinical scenarios.

Oxidative stress caused by obesity affects the atrial myocardial tissue and leads to IAB, as well as, affects the aortic wall and leads to AAD. We think that IAB may accompany with obese patients with AAD, and the diameter of ascending aorta may be correlated with P-wave duration. Thus, in the current study, we aimed to evaluate the association between AAD and IAB in obese patients.

Materials and Methods

Study population

A total of 318 consecutive obese subjects in sinus rhythm who admitted to our outpatient clinic for routine follow-up

between September 2017 and November 2019 were enrolled into this cross-sectional observational study. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg) divided by height squared (m²). Obesity was defined as BMI ≥ 30 kg/m². Obese subjects were included in the study. The current study consisted of 158 subjects with AAD [AAD (+)], and 160 subjects without AAD [AAD (-)]. AAD was defined as the diameter of ascending aorta >40 mm (20). The exclusion criteria were history of atherosclerotic heart diseases, rheumatic heart disease, bicuspid aortic valve, bundle branch block, left ventricular ejection fraction (LVEF) $< 55\%$, chronic liver and kidney insufficiency, evidence of acute infections, chronic autoimmune disease, thyroid and parathyroid dysfunction, uncontrolled hypertension, and poor ECG quality. The study was approved by the local ethics committee (Project No.: 152-05-23, Date: 7/1/2020). Informed consent form was obtained from all patients included in the study.

Clinical evaluation of the patients

The baseline clinical characteristics of the patients were recorded. Information regarding risk factors, including age, gender, HT, DM, hyperlipidemia (HLP), and smoking status was obtained. Blood samples were drawn by venipuncture to measure complete blood count, routine biochemistry and lipid panel after 12 hours fasting.

Transthoracic echocardiographic assessment of the patients

The echocardiographic data obtaining was performed in accordance with the American Society of Echocardiography (ASE) criteria (21). All patients underwent 2-dimensional transthoracic echocardiographic (HD11 XE Ultrasound system, Philips, Canada) evaluation. An experienced cardiologist who was blinded to the clinical characteristics of the patients analyzed the all echocardiographic images. The evaluation of aortic root was performed in parasternal long-axis view. AAD was defined as the diameter of ascending aorta >40 mm (20). Left atrial (LA) volume and LVEF were assessed using the modified Simpson biplane method. LA volume was measured from standard apical 4-chamber views at end systole just before mitral valve opening. The left atrial volume index (LAVI) was measured as follows: dividing the LA volume to the body surface area (22).

ECG analysis of the study population

A standard surface 12-lead ECG (Schiller, Cardiovit AT-10 plus) (filter 150 Hz, 25mm/s, 10mm/mV) was recorded for all patients. ECG images were amplified 8 times and P-wave duration was measured by using semiautomatic digital calipers. The longest p wave duration was recorded in 12-lead surface ECG. The point of initial upward or downward deflection from the isoelectric line was defined as the onset of P-wave. The returning point of the deflection to the initial isoelectric line was defined as the offset of P-wave. P-wave duration longer than 120 msec. without biphasic

morphology in the DII-DIII-aVF leads is determined as partial IAB (p-IAB); and P-wave duration longer than 120 msec. with biphasic morphology in the DII-DIII-aVF leads is determined as advanced IAB (a-IAB) (16). ECG measurements were made by an experienced electrocardiologist who was blinded to the patients' data.

Statistical analysis

All data were analyzed by using SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) program. Data were tested for normal distribution using the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviations and categorical variables were expressed as n and percentages. Continuous variables were compared with Student t test or Mann-Whitney U test according to the distribution. Categorical variables were compared with chi-square and Fisher Exact chi-square tests. Pearson and/or Spearman's correlation coefficient was used for correlation analysis. Receiver operating characteristics (ROC) curve was performed to determine the optimal cut-off value of P-wave duration for predicting AAD. Linear regression analysis was used to determine the independent predictors of diameter of ascending aorta. A p-value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

A total of 318 obese subjects were enrolled into the current study [158 patients in AAD (+) group and 160 patients in AAD (-) group]. The clinical and laboratory characteristics of the patients are presented in the Table-1. The mean age of the patients was 62.7 ± 10.3 years, and 199 (62.5%) of the patients were female. The mean BMI of the patients was 33.1 ± 1.5 kg/m². The frequency of smoking and HT, and mean diastolic BP and the TC level were significantly higher in the AAD (+) group than in the AAD (-) group ($p = 0.004$, $p = 0.036$, $p = 0.001$ and $p = 0.017$, respectively). In present study, AAD (+) group had 77 patients with p-IAB and 25 patients with a-IAB; and AAD (-) group had 35 subjects with p-IAB and 10 subjects with a-IAB. It was found that the frequency of IAB was significantly higher and P-wave duration was significantly increased in the AAD (+) patients than in the AAD (-) subjects ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). However, there were not any significant differences between two groups in terms of age, gender, BMI, heart rate, systolic BP, and history of DM, HLP (Table 1).

In the echocardiographic evaluation, left atrium diameter and LAVI were significantly higher in the AAD (+) group than in the AAD (-) group ($p = 0.005$ and $p < 0.001$, respectively) (Table 2).

In correlation analysis, P-wave duration ($r = 0.713$, $p < 0.001$) (Figure 1) and LAVI ($r = 0.604$, $p < 0.001$) were positively correlated with ascending aortic diameter. In addition, ascending aortic diameter was positively correlated with age, BMI, diastolic BP, and left atrium diameter (Table

3).

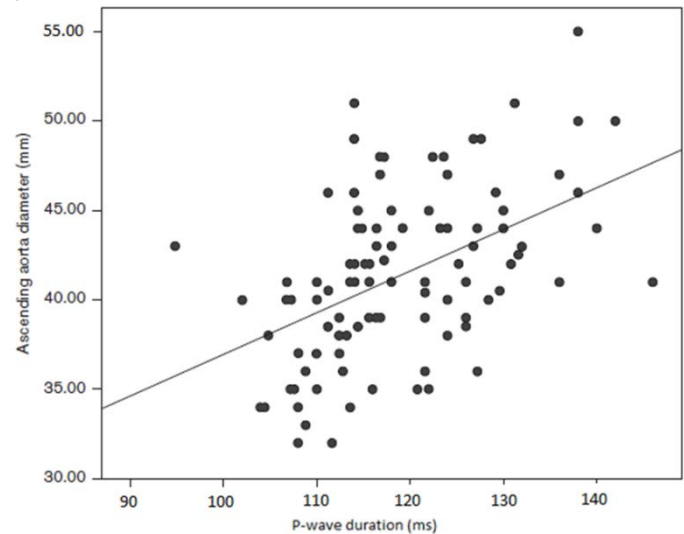


Figure 1. Correlation between PWD and ascending aortic diameter

Table 1. The baseline clinical, electrocardiographic, and laboratory characteristics of study population

	AAD (-) group (n = 160)	AAD (+) group (n = 158)	P Value
Age, years	62.3 \pm 10.2	63.1 \pm 10.5	0.323
Female gender, n (%)	98 (61.2)	101 (63.9)	0.276
BMI (kg/m ²)	32.8 \pm 1.7	33.4 \pm 1.4	0.551
Heart rate (bpm)	84 \pm 12	85 \pm 15	0.224
P-wave duration (ms)	114.6 \pm 9.7	129.5 \pm 8.3	<0.001
IAB, n (%)	45 (28.1)	102 (64.5)	<0.001
Hypertension, n (%)	98 (61.2)	107 (67.7)	0.036
Diabetes Mellitus, n (%)	91 (56.8)	97 (61.3)	0.092
Hyperlipidemia, n (%)	68 (42.5)	70 (44.3)	0.394
Smoking, n (%)	46 (28.7)	59 (37.3)	0.004
Systolic BP (mmHg)	129.4 \pm 10.5	133.5 \pm 10.3	0.106
Diastolic BP (mmHg)	79.2 \pm 10.1	87 \pm 10.6	0.001
Fasting Glucose (mg/dl)	121.5 \pm 9.2	120.4 \pm 10.4	0.509
Creatinine (mg/dl)	0.92 \pm 0.3	0.91 \pm 0.2	0.818
TC (mg/dl)	181.4 \pm 30.3	205.2 \pm 36.8	0.017
HDL-C (mg/dl)	41.3 \pm 9.4	39.8 \pm 10.2	0.366
LDL-C (mg/dl)	122.1 \pm 38.5	129.6 \pm 40.8	0.108
TG (mg/dl)	151.2 \pm 43.4	155.4 \pm 46.6	0.235
Hemoglobin (g/dL)	14.7 \pm 1.3	14.5 \pm 1.2	0.852
Platelet (K/uL)	286000 \pm 115000	282000 \pm 119000	0.404

Linear regression analysis was used to determine the independent predictors of the ascending aortic diameter. P-wave duration ($\beta = 0.695$, $p < 0.001$) and LAVI ($\beta = 0.611$,

$p = 0.005$) were found to be independent predictors of ascending aortic diameter (Table 4).

Table 2. Transthoracic echocardiographic results of study population

	AAD group (-) (n = 160)	AAD group (+) (n = 158)	P value
LVEF (%)	61.7 ± 4.6	60.5 ± 4.4	0.517
Ascending aortic diameter (mm)	38.5 ± 4.2	43.4 ± 4.5	<0.001
Left atrium diameter (mm)	37.3 ± 4.7	40.5 ± 4.4	0.005
LAVI (ml/m ²)	36.8 ± 16.9	41.7 ± 17.5	<0.001
LVSWT (mm)	9.7 ± 1.5	9.9 ± 1.8	0.186
PWT (mm)	8.6 ± 1.4	8.4 ± 1.4	0.248
LVEDD (mm)	48.5 ± 4.6	48.9 ± 4.8	0.475
LVEDS (mm)	32.6 ± 4.1	33.5 ± 4.2	0.613
E/A	1.22 ± 0.5	1.18 ± 0.4	0.335
Lateral e' (cm/s)	12.5 ± 3.5	11.4 ± 3.1	0.508
Septal e' (cm/s)	8.2 ± 1.5	8.7 ± 1.8	0.119
TAPSE (mm)	22.4 ± 3.8	23.2 ± 3.9	0.283

Table 3. The correlations of ascending aortic diameter with the study parameters

	Ascending aortic diameter	
	r	p
Age	0.485	0.008
BMI	0.274	0.044
Heart rate	0.121	0.386
P-wave duration	0.713	<0.001
Diastolic BP	0.542	0.001
Total cholesterol	0.105	0.537
Left atrium diameter	0.297	0.012
LAVI	0.604	<0.001

ROC curve analysis was used to determine the optimal cut-off value of P-wave duration for predicting the AAD. P-wave duration ≥ 124 msec. predicted AAD with a sensitivity of 88.3%, and specificity of 72.9%. (AUC: 0.818, $p < 0.001$, Figure 2).

Discussion

In this study, we evaluated the association between AAD and IAB in obese patients. We demonstrated that prolongation of P-wave duration and increased LAVI values were significantly associated with ascending aortic diameter. We

think that this relationship is due to co-existing etiological factors and a common pathological process such as "oxidative stress" in the obesity rather than a causal relationship. To our knowledge, this is the first study evaluating the association between AAD and IAB in obese subjects.

Table 4. The independent association of the diameter of ascending aorta with study parameters

Independent variables	Dependent variable: Ascending aortic diameter					
	P	Beta (Standardized)	Beta \pm SE (Unstandardized Coefficients)	P	Beta (Standardized)	Beta \pm SE (Unstandardized Coefficients)
Age	0.273	0.348	0.09 \pm 0.08			
BMI	0.305	0.117	0.32 \pm 0.27			
Hypertension	0.436	0.095	0.75 \pm 0.69			
Heart rate	0.394	0.158	0.35 \pm 0.29			
P-wave duration	<.001	0.614	0.94 \pm 0.15	<.001	0.695	1.05 \pm 0.38
Diastolic BP	0.094	0.477	0.72 \pm 0.19			
Total cholesterol	0.581	0.093	0.55 \pm 0.32			
Smoking	0.119	0.388	0.37 \pm 0.25			
Left atrium diameter	0.073	0.508	0.24 \pm 0.06			
LAVI	0.026	0.575	0.18 \pm 0.09	0.005	0.611	0.21 \pm 0.08

Oxidative stress is defined as tissue damage occurring secondary to increased production and/or decreased destruction of reactive oxygen species (ROS). The nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and xanthine oxidase pathways are responsible for vascular oxidative stress (23). Beyond traditional risk factors for aortic aneurysms such as advanced age, HT and smoking; matrix metalloproteinases (MMPs) and ROS are also considered to be important risk factors in the pathophysiology of AAD (24). In a study published by Akkus et al. (2), native thiol and total thiol levels were demonstrated to be correlated with maximal aortic diameter. Total thiol level was also found to be an independent predictor of maximal aortic diameter in this study, and that thiol levels increased after surgical repair of the aorta. These results suggest that oxidative stress which increased in obesity is considered to

be involved in the AAD pathogenesis. Since the relationship between obesity and oxidative stress is well known, oxidative stress parameters were not evaluated in our study.

Obesity has complex effects on "cardiac" and "vascular" structures. Atrial tissue is important when we examine the "cardiac" effects of obesity. Obesity increases cardiac preload and alters atrial pressures, resulting in compensatory remodeling (25). Also, obesity directly drives electrophysiologic left atrial remodeling by finally leading to fibrosis of left atrium (26-28). Thus, we may consider IAB, which is the finding of atrial fibrosis process, as "cardiac atrial involvement" of obesity.

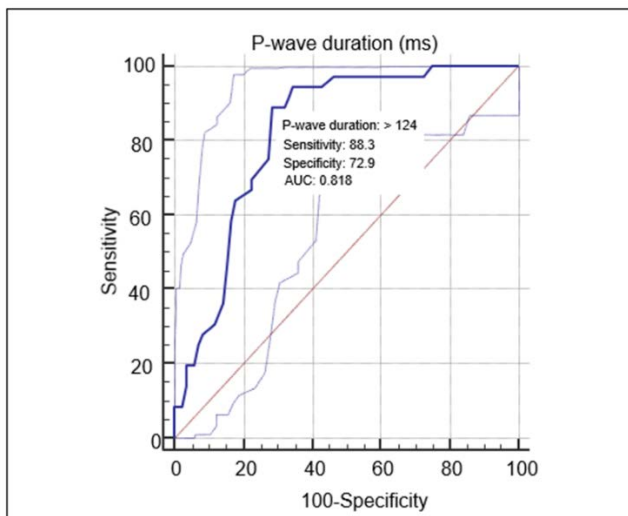


Figure 2. ROC curve of P-wave duration for predicting AAD

Ariyarajah et al. reported that IAB was associated with several pathophysiologic impairments that result in LA electro-mechanical dysfunction. They showed that the degree of conduction delay and IAB are directly correlated with LA enlargement (29). In addition, Dursun et al. (30) showed that P-wave duration and LA diameter significantly reduced after transcatheter aortic valve replacement indicating reverse atrial electrical remodeling. Similar to these studies, we also demonstrated that obese patients with AAD had significantly larger LAVI and increased P wave duration compared to patients without AAD. All these results suggest that LA diameter and LAVI has an important effect on P-wave duration.

In a study examining the relationship between obesity and IAB, Sun et al. aimed to determine the independent associations of obesity and HT with IAB. They found that systolic BP, diastolic BP and BMI were independently associated with P-wave duration (31). In accordance with this study, we also found that obese subjects with AAD had higher diastolic BP and higher frequency of IAB. In another study, Liu et al. assessed the effect of obesity on P-wave parameters (32). They measured maximum P-wave duration (Pmax), minimum P-wave duration (Pmin), and P-

wave dispersion (Pd) using a 12-lead electrocardiogram. They demonstrated that obesity was associated with increased Pmax and Pd, and increased prevalence of IAB. Also, they showed that the diameter of left atrium increased in the obese patients compared to control group. However, there is no information about the relationship among p-wave duration, LAVI and AAD in Liu et al.'s study. We found a significant association among these parameters in our study.

In a previous study which investigating the factors associated with AAD, Cetin et al. demonstrated that AAD was significantly associated with hair whitening and obesity (33). They thought that this relationship was not causal, which might exist mainly due to coexisting etiologic factors and parallel pathogenic processes. The findings of our study are also compatible with this study. We showed that BMI was positively correlated with ascending aortic diameter.

AAD is an important vascular disease and is associated with aortic dissection. Its clinical symptoms are not always sufficient for diagnosis and follow-up. Therefore, some electrocardiographic findings may be useful for diagnosis and follow-up of AAD. Our results suggest that P-wave duration may be used as a simple ECG finding in the follow-up of ascending aorta dilatation.

Our study had several limitations. First, the cross-sectional design of the present study precluded the demonstration of a causality relationship. Second, oxidative stress and inflammatory parameters were not evaluated in this study. Third, AAD was detected and quantified by TTE, and advanced imaging technique such as computed tomography imaging was not performed. Fourth, we didn't include normal weight people. Therefore, our results cannot be generalized to all patients with AAD. Future multicenter studies with larger participant are required to validate our findings. In conclusion, to our knowledge, this is the first study evaluating the association between AAD and IAB in obese subjects. We demonstrated that prolongation of P-wave duration and increased LAVI values were significantly associated with ascending aortic diameter. We proposed that P-wave duration may be used as a simple ECG finding in the follow-up of dilatation of the ascending aorta.

Ethics committee approval






Ethics committee approval was received from the Uşak University Training and Research Hospital for the study (Decision No: 152-05-23, Date: 7/1/2020).

References

1. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: e27–e129.
2. Akkuş O, Kaypaklı O, Koca H, Topuz M, Kaplan M, Baykan AO, et al. Thiol/disulphide homeostasis in thoracic aortic aneurysm and acute aortic syndrome. *Biomark med*. 2018; 12(4): 349-58.
3. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Arch Surg*. 1984; 119: 405–09.
4. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74: S1877–80.
5. Dubick MA, Keen CL, DiSilvestro RA, Eskelson CD, Ireton J, Hunter GC. Antioxidant enzyme activity in human abdominal aortic aneurysmal and occlusive disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999; 220: 39–45.
6. Brophy CM, Reilly JM, Smith GJ, Tilson MD. The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm disease. *Ann Vasc Surg*. 1991; 5: 229–33.
7. Patel MI, Hardman DT, Fisher CM, Appleberg M. Current views on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Am Coll Surg*. 1995; 181: 371–82.
8. Nemes A, Gavallér H, Csajbók E, Forster T, Csanády M. Obesity is associated with aortic enlargement and increased stiffness: an echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008; 24(2): 165-71.
9. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens*. 2006; 24(3): 573-80.
10. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(21): 1925-32.
11. Owan T, Litwin SE. Is there a cardiomyopathy of obesity? *Curr Heart Fail Rep*. 2007; 4(4): 221-8.
12. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008; 88(2): 389-419.
13. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(15): 1683-701.
14. Zalesin KC, Franklin BA, Miller WM, Peterson ED, McCullough PA. Impact of obesity on cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 919-37.
15. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, de Luna AB, Bayés-Genis A. Atrial failure as a clinical entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 222–32.
16. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol*. 2012; 45: 445–51.
17. Bayés de Luna A, Oter MC, Guindo J. Interatrial conduction block with retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: influence of preventive antiarrhythmic treatment. *Int J Cardiol*. 1989; 22: 147-50.
18. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J*. 2001; 142: 823-7.
19. Lorbar M, Levrault R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 667-8.
20. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(41): 2873–926.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015; 16: 233-70.
22. Stefano GT, Zhao H, Schluchter M, Hoit BD. Assessment of echocardiographic left atrial size: accuracy of M-mode and two-dimensional methods and prediction of diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2012; 29: 379–84.
23. Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms. Involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology. 1991; 11(6): 1667-77.
24. Erdogan M, Polat M, Celik MC, Ozturk S, Bastug S, Ozbebek YE, et al. Oxidative stress parameters in patients with ascending aortic dilatation. *Turk J Med Sci*. 2020. Online ahead of print.
25. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev*. 2008; 88(2): 389-419.
26. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(15): 1201-10.
27. Schram K, Sweeney G. Implications of myocardial matrix remodeling by adipokines in obesity-related heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2008; 18(6): 199-205.
28. Tascanov MB. The Relationship Between Prolidase Activity and Atrial Electromechanical Changes in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2019; 22(1): 69-75.
29. Ariyarajah V, Mercado K, Apiyasawat S, Puri P, Spodick DH. Correlation of left atrial size with p-wave duration in interatrial block. *Chest*. 2005; 128(4): 2615–8.
30. Dursun H, Tanriverdi Z, Colluoglu T, Kaya D. Effect of transcatheter aortic valve replacement on P-wave duration, P-wave dispersion and left atrial size. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12(6): 613-7.
31. Sun G, Zhou Y, Ye N, Wu S, Sun Y. Independent associations of blood pressure and body mass index with interatrial block: a cross-sectional study in general Chinese population. *BMJ Open*. 2019; 9(7): e029463.
32. Liu T, Fu Z, Korantzopoulos P, Zhang X, Wang S, Li G. Effect of obesity on p-wave parameters in a Chinese population. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2010; 15(3): 259-63.
33. Cetin M, Bozbeyoglu E, Erdogan T, Kocaman SA, Satiroglu O, Durakoglugil ME. Hair whitening and obesity are independently related to ascending aorta dilatation in young-middle aged men. *North Clin Istanbul*. 2018; 6(1): 33-9.

Radikal Prostatektomide Eksize Edilen Anterior Prostatik Yağ Dokuda Lenf Nodu Metastazını Predikte Eden Faktörler

Predicting Factors for Lymph Node Metastasis in Anterior Prostatic Fat Tissue Excised During Radical Prostatectomy

Fatih AKKAŞ¹ , Yavuz Onur DANACIOĞLU¹ , Mustafa Gürkan YENİCE¹ ,
Kamil Gökhan ŞEKER² , Selçuk ŞAHİN¹ 

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul,Türkiye
2 Muş Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Muş, Türkiye

Öz.

Amaç: Açık radikal prostatektomi ve robot yardımcı laparoskopik prostatektomide (RYLP) cerrahi alanın net görülmesi için eksize edilen anterior prostatik yağ dokusunda (APYD) lenf nodu insidansı ve lenf nodu metastazını etkileyen faktörlerin incelenmesi

Materyal ve Metod: Ocak 2018 ve Ocak 2020 arasında tek merkezde RYLP yapılan 219 hastadan eksize edilen APYD lenf nodu varlığı ve lenf nodu metastazı açısından histopatolojik olarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ve çok değişkenli analiz kullanılarak APYD'da lenf nodu metastazını predikte eden faktörler araştırıldı.

Bulgular: APYD'da 21 olguda (9.5) lenf nodu saptandı. Bu olgular içerisinde 6 olguda (%2.7) lenf nodu metastazı saptandı. 6 olgunun ikisi pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) yapılmayan düşük ve orta riskli hastaydı. Diğer 4 olgunun ikisinde eş zamanlı olarak pelvik lenf nodunda metastaz izlendi. APYD'da metastaz izlenen olgularda toplam tümör volümü, ISUP skoru ve patolojik T evresi tek değişkenli analizde metastaz olmaksızın lenf nodu olanlara göre daha yüksek saptandı. Çok değişkenli analizde ise bu faktörlerin APYD'da lenf nodu metastazını predikte etmediği görüldü.

Sonuç: APYD lenf nodu barındırdığı ve mevcut lenf nodlarında metastaz geliştiği kanıtlanan bir dokudur. APYD eksizyonu radikal prostatektomi sırasında cerrahi alanın net görülmesi için uygulanan rutin bir prosedür olduğu için eksize edilen bu dokuların da patolojik olarak incelenmesi evrelendirmenin daha doğru yapılmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Radikal Prostatektomi, Anterior Prostatik Yağ Doku

Abstract

Background: Examination of the factors affecting lymph node incidence and lymph node metastasis in excised anterior prostatic fat tissue (APFT) in open radical prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy (RALP)

Materials and Methods: Between January 2018 and January 2020, 219 patients who underwent RALP in a single center were examined histopathologically for the presence of lymph node and lymph node metastasis. Factors predicting lymph node metastasis in APFT were investigated using descriptive statistics and multivariate analysis.

Results: Lymph node was detected in 21 cases (9.5%) in APYD. Lymph node metastasis was detected in 6 cases (2.7%). Two of the 6 cases were low and moderate risk patients without pelvic lymph node dissection (PLND). In two of the other 4 cases, metastasis was observed simultaneously in the pelvic lenf node. In cases where metastasis was observed in APFT, total tumor volume, ISUP score, and pathological T stage were higher in univariate analysis than those with lymph node without metastasis. In multivariate analysis, these factors did not predict lymph node metastasis in APFT.

Conclusion: APFT is a tissue that has been proven to contain lymph nodes and metastases. Since APYD excision is a routine procedure applied to see the surgical field clearly during radical prostatectomy, pathological examination of these excised tissues will help make the staging more accurate.

Key words: Prostate Cancer, Radical Prostatectomy, Anterior Prostatic Fat Tissue

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yavuz Onur DANACIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy
Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği,
Tevfik Sağlam Caddesi No:11
Zuhuratbaba/Bakırköy, İstanbul
34147, Türkiye

e-mail: yavuzonurd@gmail.com

Tel: +90 532 293 5673

Fax: +90 212 4146499

Geliş tarihi / Received:

27.04.2020

Kabul tarihi / Accepted:

07.07.2020

DOI: 10.35440/hutfd.728011

Giriş

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde güncel tedavi metodları radyoterapi ve radikal prostatektomidir. Cerrahi yöntemler arasında fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar açısından güncel literatürde fark saptanmamış olsa da robot yardımlı laparoskopik prostatektomi (RYLP) ABD, Avrupa ülkeleri ve dünyanın farklı ülkelerinde açık retropubik radikal prostatektomi yöntemini geçerek yaygınlaşmıştır(1). Prostat, endopelvik fasya, puboprostatik bağlar, prostat ve mesane boynu arasındaki bağlantı yağ dokusu ile kaplıdır(Şekil 1). Robotik cerrahi esnasında anterior prostatik yağ dokusunun (APYD) diseksiyonu ve çıkarılması özellikle prostatik apeks olmak üzere dorsal venöz kompleks anterior yüzü ve puboprostatik ligament anatomisinin daha net görülmesini sağlar(2,3). Apikal anatominin daha iyi görülmesinin yanında apeks düzeyinde pozitif cerrahi sınır ihtimalini azaltmaktadır(4). Ayrıca APYD lenf nodlarının patolojik olarak incelenmesi muhtelif lenf nodu metastazlarını ortaya koyarak hastalık evresinin daha doğru belirlenmesini sağlar ve adjuvan tedavi modaliteleri uygulanabilir. Bu çalışmada RYLP yapılan hastalarda eksize edilen APYD'da lenf nodu varlığı, lenf nodu metastazı insidansı ve predikte eden faktörleri değerlendirdik.

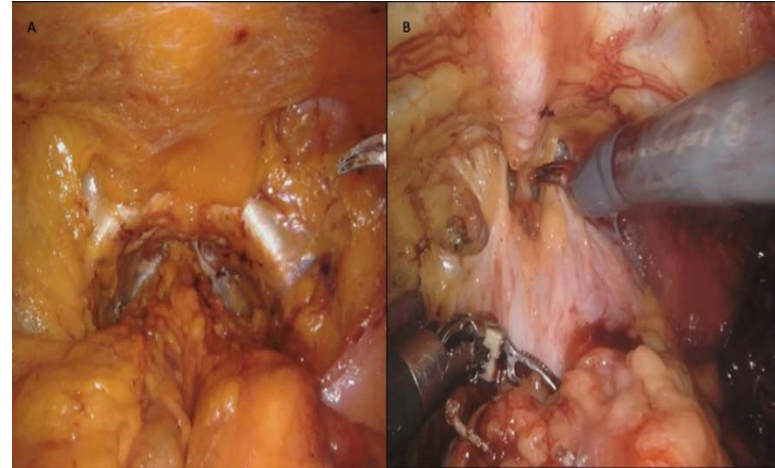
Materyal ve Metod

Çalışma için etik kurul onayı alındıktan sonra (Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu 03/12/2018 tarih ve 2018-22-15 sayılı karar), Ocak 2018-Ocak 2020 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi üroloji kliniğinde RYLP yapılan 219 hastanın kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Tüm RYLP operasyonları transperitoneal yolla gerçekleştirildi. Transuretral cerrahi ve radyoterapi hikayesi olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tüm hastalara prostat biopsisinden önce lokal evreleme amacıyla multiparametrik MRI (mpMRI) çekildi. Hastaların klinik evrelemesi tıbbi öykü, dijital rektal muayene, PSA, mpMRI ile belirlendi. D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek riskli ve lokal ileri hastalığı olanlar belirlendi(5). Bu hastalara ek olarak kemik sintigrafisi ve abdominopelvik tomografi çekildi. Klinik evre ilgili ürolog tarafından 2017 tumor-node-metastaz (TNM) sistemi kullanılarak belirlendi. Klinik ve patolojik data enstitünün veritabanına prospektif olarak kaydedildi. Briganti nomogramı ile pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılma kararı verildi(6). RYLP prosedürü sırasında prostat, dorsal venöz kompleks, prostat apeksi, puboprostatik ligament, prostatovesikal bileşke ve mesane boynunu çevreleyen anterior prostatik yağ dokusu diseke edilerek radikal prostatektomi materyali ile birlikte patolojik inceleme için gönderildi (Şekil 1). Anterior prostatik yağ dokuları (APYD) lenfoid doku varlığı ve metastaz varlığı açısından değerlendirildi. Lenfoid doku varlığı saptandığında prostat kanser varlığı açısından

prostat spesifik antijen (PSA) ve prostat spesifik asit fosfat ile immün boyama yapıldı.

APYD'da lenf nodu olan olgular diğer olgularla, demografik özellikler, PSA, prostat hacmi, mpMRI PI-RADS skoru, klinik ve patolojik evre açısından karşılaştırıldı. APYD'da lenf nodu olanlar kendi içerisinde iki gruba ayrıldı. APYD lenf nodlarında karsinom metastazı olan olgular metastaz olmaksızın sadece lenf nodu olan olgularla demografik özellikler, PSA, prostat hacmi, mpMRI PI-RADS skoru, klinik ve patolojik evre açısından karşılaştırıldı.

Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlere ilişkin veriler genel olarak ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. Normal olarak dağılan verilerin ortalamaları arasındaki fark bağımsız örneklemelerde T testi kullanılarak karşılaştırılırken, normal olarak dağılmayan verilerin karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin frekansları Pearson Ki-Kare kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çok değişkenli analiz kullanılarak APYD'da lenf nodu metastazını predikte eden faktörler ortaya konulmaya çalışıldı.



Şekil 1. A: Eksizyon öncesi anterior prostatik yağ dokusu görünümü; B: Anterior prostatik yağ dokusu eksizyonu sonrası görünüm

Bulgular

RYLP yapılan 219 hastadan operasyon esnasında eksize edilen APYD lenf nodu varlığı ve karsinom metastazı açısından incelendi. APYD'da lenf nodu 21 olguda (%9.5), karsinom metastazı ise 6 olguda (%2.7) saptanmıştır. 114 (%52) hastaya genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulandı. APYD'da lenf nodu saptanan olgular diğer olgular ile demografik veriler, PSA, prostat volümü, transrektal biopsi ISUP skoru, mpMRI PI-RADS skoru, D'Amico risk sınıflaması, patolojik T evresi, prostatektomi materyalindeki toplam tümör volümü ve cerrahi sınır açısından karşılaştırıldı (Tablo 1). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

APYD'da lenf nodu olan olguların 6'sında lenf nodu metastazı saptanmış olup bu olguların 4'ü pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanmış yüksek riskli ve lokal ileri evre hastalığı olan olgulardır. Bu 4 hastanın 2'sinde eş zamanlı olarak pelvik lenf nodu metastazı saptandı.

Lenf nodu diseksiyonu uygulanmayan 2 olgu D'Amico risk sınıflamasına göre düşük ve orta riskli hastalığı olan olgulardır. Bizim çalışmamızda tüm olgular göz önünde bulundurulduğunda %1.8'inde APYD diseksiyonu ve patolojik incelenme sonucunda hastalık evresinin yükseldiği görüldü. APYD 'da pozitif olan lenf nodu sayısı 2'nin altında olduğu, hastalardaki tutulumunun mikroskopik düzeyde olduğu ve ektranodal uzanım görülmediği için takip önerildi.

APYD'da prostat kanseri metastazı saptanan olgularda ortalama biopsi ISUP skoru, radikal prostatektomi tümör yüzdesi, patolojik T evresi tek değişkenli analizde istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 2). Bununla birlikte yapılan çok değişkenli analizde her 3 parametrenin istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 1. APYD'da lenf nodu olan olguların lenf nodu saptanmayan grup ile karşılaştırılması

	APYD lenf nodu (n=21)	lenf (+)	APYD lenf nodu (-) (n=198)	Toplam hasta (n=219)	p
Ortalama yaş±SS	62.80±3.40		62.24±6.46	62.29±6.23	0.172
VKİ (kg/m ²)	25.57±2.36		25.07±1.89	25.11±1.94	0.258
PSA	13.52±9.97		13.57±16.83	13.56±16.28	0.990
PV	47.38±15.21		44.86±20.0	46.24±20.83	0.557
Biopsi ISUP grup	1.85±0.96		2.19±1.09	2.15±1.08	0.178
PI-RADS skoru	3.80±1.36		3.34±1.13	3.38±1.16	0.081
D' Amico risk stratification, n(%)					
Düşük risk	5 (23.8)		55 (27.8)	60	0.162
Orta risk	4 (19)		76 (38.4)	80	
Yüksek risk	7 (33.3)		35 (17.7)	42	
Lokal ileri	5 (23.8)		32 (16.2)	37	
Patolojik T evresi, n(%)					
T2	10 (47.6)		117 (59.1)	127	0.311
T3	11 (52.4)		81 (40.9)	92	
Tümör volümü (ml)	6.46 ±4.35		5.09±2.92	5.23±3.1	0.288
Ortalama ± SS					
Cerrahi sınır, n(%)					
Pozitif	2 (9.5)		15 (7.6)	17	0.751
Negatif	19 (90.5)		183 (92.4)	202	

APYD, Anterior prostatik yağ dokusu; PV, Prostat volümü; SS, Standart sapma; VKİ, Vücut kitle indeksi

Tartışma

Güncel sistematik bir derlemede, radikal prostatektomi esnasında pelvik lenf nodu diseksiyonunun hastalığa özgü

survi dahil onkolojik sonuçları etkilemediği gösterilmiştir(7). Bununla birlikte evreleme ve prognoz konusunda genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonunun verdiği bilgiler kullanılabilir(7). Avrupa Uroloji Derneği kılavuzunda Briganti nomogramı veya Roach formülü ile saptanan değerler %5'in üzerinde olmasının genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu için endikasyon oluşturduğu belirtilmiştir(6,8,9). Biz hastalarımızda preoperatif değerlendirmede Briganti nomogramını kullanarak lenf nodu diseksiyonu kararını verdik.

APYD'da lenf nodu ve metastatik lenf nodu insidansı konusunda değişken veriler mevcuttur. Literatürde %5.5 ile %17 arasında değişen insidanslar belirtilmiştir(7-10,13-14). Bizim çalışmamızda APYD'da lenf nodu sıklığı %9.5 olarak saptanmıştır. 6 olguda (%2.7) APYD'da metastatik lenf noduna rastlanmıştır. Finley ve arkadaşlarının 204 olguyu içeren çalışmasında 4 hastada (%1.9), Jeong ve ekibinin 228 hastayı içeren çalışmasında ise 3 olguda (%1.3) APYD'da metastatik lenf nodu saptanmıştır. Hosny ve Rai'nin 629 hastayı içeren çalışmasında ise sadece 3 olguda (%0.3) APYD'da metastatik lenf nodu izlenmiştir. Literatürde bu konu ile ilgili yayınlanan çalışmalarda %0.3 ve %2.5 arasında değişen oranlar bildirilmiştir(10-16).

Tablo 2. APYD'da lenf nodu metastazı olan olguların lenf nodunda metastaz olmayan olgularla karşılaştırılması

	Lenf nodu metastazı(+) (n=6)	Lenf nodu metastazı (-)(n=15)	p
Ortalama yaş±ss	63±3.68	62.73±3.41	0.876
VKİ (kg/m ²)	26.28±2.23	25.29±2.43	0.400
PSA	15.90±6.04	12.57±11.21	0.504
PV	53.33±21.60	61.66±25.68	0.493
Biopsi ISUP grup	2.66±0.51	1.40±0.63	<0.001
PI-RADS skoru	4.33±1.21	3.60±1.40	0.277
D'Amico risk stratification, n(%)			
Düşük risk	1 (16.7)	5 (33.3)	0.362
Orta risk	1 (16.7)	4 (26.7)	
Yüksek risk	3 (50.0)	2 (13.3)	
Lokal ileri	1 (16.7)	4 (26.7)	
Patolojik T evresi, n(%)			
T2	0 (0.0)	10 (66.7)	0.006
T3	6 (100)	5 (33.3)	
Tümör volümü(ml) Ortalama±SS	10.16±3.76	4.98±3.70	0.01
Cerrahi sınır, n(%)			
Pozitif	0 (0.0)	2 (13.3)	0.347
Negatif	6 (100)	13 (86.7)	

APYD, Anterior prostatik yağ dokusu; PV, Prostat volümü; SS, Standart sapma; VKİ, Vücut kitle indeksi

Tablo 3. APYD lenf nodu metastazı için çok değişkenli analiz sonuçları

Değişkenler	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
ISUP skoru	2.008	0.004-2.475	0.157
Tümör volümü	1.502	0.871-1.032	0.254
Patolojik T3 evresi			0.220

APYD, Anterior prostatik yağ dokusu

APYD'da lenf nodu ve metastatik lenf nodu varlığı ortaya konulmuş olmasına rağmen güncel kılavuzlarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu şablonlarında kendisine yer edinmemiştir. Finley ve arkadaşları APYD'nun pelvik yan duvardaki obturator lenf nodları ile direkt bağlantısını göstermişlerdir(12). Bununla birlikte APYD diseksiyonu sonrası saptanan metastatik lenf nodları ile bazı olgularda hastalık evresinin yükseldiği gözlenmiştir. Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda hastaların %0.63'ünde patolojik evrenin yükseldiği gösterilmiştir(15). Jeong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APYD'da metastaz saptanan 3 olgunun 2'sinde, Anning ve arkadaşlarının çalışmasında 4 olgunun hiçbirinde, Finley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 4 olgunun sadece 1'inde eş zamanlı pelvik lenf nodu metastazı olduğu saptanmıştır(10-12). Bizim çalışmamızda tüm olgular göz önünde bulundurulduğunda %1.8'inde APYD diseksiyonu ve patolojik incelenme sonucunda hastalık evresinin yükseldiği görüldü. Robotik radikal prostatektomi sırasında özellikle prostatik apeks olmak üzere dorsal venöz kompleks anterior yüzü ve puboprostatik ligament anatomisinin daha net görülmesini sağladığı için tüm olgularda uyguladığımız APYD diseksiyonu sırasında elde edilen materyalin patolojik incelemesinin yapılmasının önemi literatürde ve bizim çalışmamızda ortaya konulmuştur.

APYD'da lenf nodu oranını etkileyen faktörler bu konu ile ilgili literatürdeki çalışmalarda incelenmiştir. Atmaca ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APYD'da lenf nodu olan olguların prostat hacimlerinin lenf nodu saptanmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(13). Jeong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada APYD'da lenf nodu olan olgularda preoperatif PSA düzeyi daha yüksek saptanmıştır(11). Bunun nedeninin preoperatif PSA düzeyi yüksek olan, pelvik lenf nodunda metastaz saptanan tüm olgularda aynı zamanda APYD'da da lenf nodu saptamaları olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif bulgular açısından farklılık saptanmamıştır.

APYD'da lenf noduna metastazı predikte eden faktörler incelendiğinde tek değişkenli analizde biopsi ISUP skoru, radikal prostatektomi tümör volümü ve patolojik evre açısından metastaz grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek veriler elde edilmiştir. Aning ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde tümör volümü, patolojik T evresi ve Gleason skoru yüksekliği açısından lenf nodu metastazı olan grupta ortalama ve insidanslar yüksek saptanmıştır(10). Çalışmamızda yapılan çok değişkenli analiz sonrasında her 3 parametrede iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hansen ve arkadaşları APYD lenf nodunda karsinom metastazı belirleyicileri açısından yapılan çok değişkenli analizde yaş, PSA, ekstraprostatik uzanım, seminal vezikül invazyonu, biopsi Gleason skoru ve eksize edilen

lenf nodu sayısı parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığını saptamış olmakla birlikte patolojik lenf nodu evrelemesinin yeterli ve tam olduğunun düşünülmesi için APYD diseksiyonunun lenf nodu diseksiyonu şablonuna eklenmesi gerektiği görüşünü paylaşmışlardır(17).

Daha önce APYD'da lenf nodu ve metastaz oranını değerlendiren birçok çalışma literatürde kendine yer buldu. Bizim çalışmamız Hansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile birlikte APYD lenf nodu metastazını predikte eden faktörlerin araştırıldığı ikinci çalışmadır(17). Hansen ve arkadaşlarının çalışmasının lenf nodu metastazında araştırdığı seminal vezikül invazyonu, ekstraprostatik uzanım ve eksize edilen lenf nodu sayısı parametreleri bizim çalışmamızda incelenmemiştir. Bizim çalışmamız literatürdeki çalışmalardan farklı olarak gleason skoru yerine ISUP gruplamasını kullanmış ve PI-RADS skorunu APYD'da lenf nodu insidansı ve metastazı açısından ilk olarak inceleyen çalışma olmuştur. Çalışmanın retrospektif olması ve hasta volümünün literatürdeki çalışmalara kıyasla daha düşük olması kısıtlayıcı faktörlerdir.

Sonuç

Radikal prostatektomi esnasında APYD diseksiyonu ve eksizyonu prostatik apeks, endopelvik fasya ve dorsal venöz kompleks anatomisinin ortaya konulması açısından çok önemli rutin bir prosedür haline gelmiştir. Literatür verileri ve bizim çalışmamız düşük riskli prostat kanserinde bile APYD'da lenf nodu metastazını ortaya koymuş ve yüksek riskli prostat kanserlerinde bu oranı arttırdığını ortaya koymuştur. APYD'da lenf nodu ve metastatik lenf nodu varlığı ortaya konulmuş olmasına rağmen güncel kılavuzlarda genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu şablonlarında kendisine yer edinmemiştir. APYD eksizyonu radikal prostatektomi sırasında cerrahi alanın net görülmesi için uygulanan rutin bir prosedür olduğu için eksize edilen bu dokuların da patolojik olarak incelenmesi evrelendirmenin daha doğru yapılmasına yardımcı olacaktır.

Açıklamalar

Etik Onam: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu 03/12/2018 tarih ve 2018-22-15 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI. Comparative Effectiveness of Robot-Assisted and Open Radical Prostatectomy in the Postdissemination Era. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1419-26.
2. Ahlering TE, Eichel L, Edwards RA, Lee DI, Skarecky DW. Robotic radical prostatectomy: A technique to reduce pT2 positive margins. *Urology*. 2004;64(6):1224-8.
3. Gil-Vernet JM. Prostate cancer: anatomical and surgical considerations. *Br J Urol*. 1996;78(2):161-8.
4. Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, de la Taille A. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*. 2003;61(2):386-90.

5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. *280*(11):6.
6. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: The essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;*61*(3):480-7.
7. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017;*72*(1):84-109.
8. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell'Oglio P, Bravi CA. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;*72*(4):632-40.
9. Roach M, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;*28*(1):33-7.
10. Aning JJ, Thurairaja R, Gillatt DA, Koupparis AJ, Rowe EW, Oxley J. Pathological analysis of lymph nodes in anterior prostatic fat excised at robot-assisted radical prostatectomy. *J Clin Pathol.* 2014;*67*(9):787-91.
11. Jeong J, Choi EY, Kang DI, Ercolani M, Lee DH, Kim W-J. Pathologic implications of prostatic anterior fat pad. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013;*31*(1):63-7.
12. Finley DS, Deane L, Rodriguez E, Vallone J, Deshmukh S, Skarecky D. Anatomic Excision of Anterior Prostatic Fat at Radical Prostatectomy: Implications for Pathologic Upstaging. *Urology.* 2007;*70*(5):1000-3.
13. Atmaca AF, Canda AE, Keske M, Arslan ME, Kamaci D, Alkan E, Balbay MD. Does anterior prostatic fat tissue removed during robotic radical prostatectomy contain any lymph nodes? *Cent Eur J Urol.* 2015; *68*:410-4
14. Yuh B, Wu H, Ruel N, Wilson T. Analysis of regional lymph nodes in periprostatic fat following robot-assisted radical prostatectomy: Lymph nodes in periprostatic fat. *BJU Int.* 2012;*109*(4):603-7.
15. Kim IY, Modi PK, Sadimin E, Ha Y-S, Kim JH, Skarecky D. Detailed Analysis of Patients with Metastasis to the Prostatic Anterior Fat Pad Lymph Nodes: A Multi-Institutional Study. *J Urol.* 13;*190*(2):527-34.
16. Hosny M, Rai B, Aljaafari F, Agarwal S, McNicholas T, Boustead G. Can Anterior Prostatic Fat Harbor Prostate Cancer Metastasis? A Prospective Cohort Study. *Curr Urol.* 2016;*10*(4):182-5.
17. Hansen J, Budäus L, Spethmann J, Schlomm T, Salomon G, Rink M. Assessment of Rates of Lymph Nodes and Lymph Node Metastases in Periprostatic Fat Pads in a Consecutive Cohort Treated With Retropubic Radical Prostatectomy. *Urology.* 2012;*80*(4):877-82.

Do Platelet Indices Have an Effect On Mortality in Peptic Ulcer Perforation?

Peptik Ülser Perforasyonunda Trombosit Endekslerinin Mortalite Üzerine Etkisi Var mı?

Osman BARDAKÇI¹, Faik TATLI¹, Abdullah ÖZGÖNÜL¹, Mehmet YILMAZ¹, Ali UZUNKÖY¹¹ Harran University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: Peptic ulcer disease (PUD) is an ulcerative lesion that extends to the submucosa or muscularis propria in the acid-induced stomach and duodenum. Peptic ulcer perforation (PUP) is the second-most common complication observed in 2%–10% of PUD cases.

Materials and Methods: The records of 70 patients who were operated with a diagnosis of PUP between

January 2010 and December 2018 were reviewed retrospectively. The mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), white blood cell (WBC) count, and platelet count in the preoperative blood tests and at mortality were recorded in the patients. The patients were divided into two groups: those who did not develop mortality (Group 1) and those who developed mortality (Group 2).

Results: Mortality was seen in 10 (14.2%) patients, of which five each were male and female. All patients who developed mortality did so in the early postoperative period (6th hour and 2nd day). There was a statistically significant difference in MPV and PDW values ($p < 0.015$ and $p < 0.015$, respectively).

Conclusions: As a result, in our study, we think that preoperative high MPV and PDW values can be used to predict mortality in patients who will be operated for PUP. We anticipate that changes in MPV and PDW may be due to sepsis developed secondary to peritonitis due to perforation.

Key Words: Peptic ulcer perforation, Mean platelet volume, Surgery, Mortality.

Öz.

Amaç: Peptik ülser hastalığı (PUD), asite bağlı mide ve duodenumda submukoza veya muscularis propriaya kadar uzanan ülseratif bir lezyondur. Peptik ülser perforasyonu (PUP), PUD olgularının % 2-10'unda gözlenen en yaygın ikinci komplikasyondur.

Materyal ve Metod: Ocak 2010- Aralık 2018 tarihleri arasında PUP tanısı ile ameliyat edilen 70 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar da preoperatif olarak bakılan kanda MPV, PDW, WBC Trombosit sayısı ve mortalite gelişip gelişmediği kaydedildi. Hastalar mortalite gelişmeyen hastalar (Grup 1) ve mortalite gelişen hastalar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: 10 hastada (%14,2) mortalite görüldü. Bu hastaların 5 tanesi kadın, 5 tanesi erkekti. Hastalar da mortalite postoperatif erken dönemde (6. saat ve 2. gün) görüldü. MPV ve PDW değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla $p < 0.015$ ve $p < 0.015$).

Sonuç: Çalışmamızda preoperatif olarak bakılan yüksek MPV ve PDW değerlerinin PUP nedeniyle opere edilecek hastalarda mortaliteyi öngörmeye kullanılabileceğini düşünmekteyiz. MPV ve PDW'deki değişikliklerin perforasyona bağlı peritonite sekonder gelişen sepsis nedeniyle olabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Peptik ülser perforasyonu, Ortalama trombosit hacmi, Cerrahi, Mortalite

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Osman BARDAKÇI

Harran University,
Faculty of Medicine,
Department of General Surgery,
Şanlıurfa, TurkeyE-mail:
drosmanbardakci@gmail.com

Tel: 0 507 6047820

Geliş tarihi / Received:
11.03.2020**Kabul tarihi / Accepted:**
04.06.2020

DOI: 10.35440/hutfd.701634

Introduction

Peptic ulcer disease (PUD) is an ulcerative lesion that extends to the submucosa or muscularis propria in the acid-induced stomach and duodenum. Over the last 50 years, medical treatment for PUD has shown rapid improvements with the introduction of H₂ receptor blockers and proton pump inhibitors (1, 2).

Peptic ulcer perforation (PUP) is the second-most common complication observed in 2%–10% of PUD cases (3). Studies conducted thus far have noted that factors such as the presence of shock on admission, concomitant diseases, delayed surgery (>24 h), resection surgery, and postoperative abdominal and wound infections were associated with increased morbidity and mortality in perforated ulcer patients (4, 5). Platelets are suggested to not only be involved in haemostasis but also to regulate inflammatory processes. Platelet activity increases following the tissue injury and release of inflammatory mediators (6). Various research groups have shown a relationship between changes in platelet indices and coagulation system activation, severe infection, trauma, systemic inflammatory reaction syndrome, and thrombotic diseases (4).

Studies have reported that the mean platelet volumes (MPV), one of the platelet indices, are susceptible to perforated appendicitis and PUP (5); however, its effect on mortality has not yet been investigated. In this study, we aimed to investigate whether platelet indices measured preoperatively have an effect on the mortality of patients who are operated for PUP.

Materials and Methods

The present study was approved by the local ethics committee of the Harran University Medical Faculty in Turkey (Approval date-number: 07/06/2018- 18/06/13). The records of 70 patients who were operated with a diagnosis of PUP between January 2010 and December 2018 were reviewed retrospectively. This study was done in the general surgery clinic of Harran University Medical School. Patients with perforation associated with primary gastric malignancy were excluded from the study. The MPV, platelet distribution width (PDW), white blood cell (WBC) count, and platelet count in the preoperative blood tests and at mortality were recorded in the patients. As a surgical intervention technique, the Graham procedure or an omental patch was performed in the patients by an open surgical approach. The patients were divided into two groups: those who did not develop mortality (Group 1) and those who developed mortality (Group 2).

Demographic features, laboratory values, morbidity, mortality, additional diseases and postoperative complications of patients in both groups were recorded.

Statistical analysis

SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Data were presented as mean ± standard

deviation. A one-sample Kolmogorov–Smirnow test was used to evaluate the distribution of numerical data. In numerical data with a normal distribution, an independent sample t-test was used for evaluation between the groups. In cases with a nonnormal distribution, the Mann–Whitney U-test was used for comparison. The difference was considered to be statistically significant for $P < 0.05$.

Results

The mean age of the 70 patients included in the study was 54 (18–91) years; 55 (78.5%) patients were male and 15 (21.5%) were female. Mortality was seen in 10 (14.2%) patients, of which five each were male and female. All patients who developed mortality did so in the early postoperative period (6th hour and 2nd day). There was a statistically significant difference in MPV and PDW values ($p < 0.015$ and $p < 0.015$, respectively) (Table 1).

Table 1. Comparison of platelet indices by groups

	Group 1	Group 2	P
WBC (10 ³ /L)	14.73 ± 6.02	14.06 ± 8.29	0.66
Platelet count (10 ³ /L)	288.09 ± 124.05	312.31 ± 182.82	0.89
MPV (fL)	7.35 ± 1.94	9.10 ± 2.39	0.015
PDW (fL)	19.30 ± 3.19	21.24 ± 2.16	0.015

WBC: white blood cell;

MPV: mean platelet volume;

PDW: platelet distribution width

Among the groups; there was no statistically significant difference between demographic features, comorbid diagnoses, and the time from onset of symptoms to surgery. For patients who did not develop mortality, the mean hospitalization time was 6 (2–9) days. Twelve patients developed wound infection; one patient, lung infection; and three patients, fistula.

Discussion

PUP is a common clinical problem with a high mortality rate, and it remains an important problem today. Studies have reported mortality rates of 1%–24% after the surgical repair of PUP (6–9). In our study, the mortality rate was found to be 14.2%.

Platelets play an important role in inflammation, and they have recently been shown to have many additional functions during inflammation. The simultaneous measurements of all platelet indices can help us to predict and detect the severity of the disease. The numerous studies that have investigated this issue have revealed a relationship between changes in platelet indices and coagulation system activation, severe infection, trauma, systemic inflammatory reaction syndrome, and thrombotic diseases (10). MPV, one of the platelet indices, is a measure of the average platelet size and is part of the complete blood count

parameters. It is known to be an indicator of platelet function and activation (10). MPV acts as a negative or a positive acute-phase reactant under different inflammatory conditions. High MPV levels are associated with high-level inflammation owing to the presence of large circulating platelets. Aktimur et al. found that MPV values were higher in an appendicitis group than in a negative appendectomy group (11). Bilgic et al. found that MPV levels were high in patients operated for acute mesenteric ischemia in the group that developed mortality (12). Zampieri et al. detected increased mortality associated with high MPV values in sepsis patients who were admitted to an intensive care unit and were followed-up (13).

Becchi et al. found that MPV can be used as an indicator of platelet behaviour and disorder in indirect platelet production and activation during sepsis response. They showed that the MPV increase can be used to predict the prognosis of early-stage sepsis. They also found that MPV values at the time of admission were higher in patients who developed mortality than in the patients who did not (14). In our study, MPV values were found to be statistically higher in the group that developed mortality compared to the group that did not. We think that the reason for this might be the sepsis that developed due to PUP. PDW is a marker of platelet size and platelet activation (15). Zhang et al. reported that MPV and PDW values are valuable parameters that can be used to predict mortality in in-patients in intensive care units (16). Dinç et al. noted that PDW may be considered a marker for the early detection of perforation risk in patients with acute appendicitis (17). Patrick et al. found that PDW levels were significantly higher in patients with late-onset neonatal sepsis (18). In our study, PDW values were found to be statistically significantly higher in the group that developed mortality; this is consistent with the literature.

Conclusion

As a result, in our study, we think that preoperative high MPV and PDW values can be used to predict mortality in patients who will be operated for PUP. We anticipate that changes in MPV and PDW may be due to sepsis developed secondary to peritonitis due to perforation.

Ethical approval

The present study was approved by the local ethics committee of the Harran University Medical Faculty in Turkey (Approval date-number: 07/06/2018- 18/06/13).

Acknowledgments

The authors would like to thank all of the participants involved in the study.

Declaration of Interests

The authors declare no conflict of interests.

References

1. Brock J, Sauaia A, Ahnen D, Marine W, Schluter W, Stevens BR, Scinto JD, et al. Process of care and outcomes for elderly patients hospitalized with peptic ulcer disease: results from a quality improvement project. *JAMA*. 2001; 286(16):1985-93.
2. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, Farrar JT, Strom BL. Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2540-9.
3. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 2005;140(2):201-8.
4. Møller MH, Adamsen S, Thomsen RW, Peptic Ulcer Perforation (PULP) trial group. Multicentre trial of a perioperative protocol to reduce mortality in patients with peptic ulcer perforation. *Br J Surg*. 2011;98(6):802-10.
5. Cheng M, Li W, Cheung M. Early outcome after emergency gastrectomy for complicated peptic ulcer disease. *Hong Kong Med J*. 2012;18(4):291-8.
6. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis. *World J Surg*. 2000;24(3):277-83.
7. Wang YR1, Richter JE, Dempsey DT. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006. *Ann Surg*. 2010 Jan;251(1):51-8.
8. Bertleff MJ, Lange JF. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg*. 2010;27(3):161-9.
9. Byrge N, Barton RG, Enniss TM, Nirula R. Laparoscopic versus open repair of perforated gastroduodenal ulcer: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *Am J Surg*. 2013;206(6):957-62.
10. Thachil J. Platelets in Inflammatory Disorders: A Pathophysiological and Clinical Perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(6):572-81.
11. Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Ozdas S, Aktimur SH, Gokakin AK. Mean platelet volume is a significant biomarker in the differential diagnosis of acute appendicitis. *Inflammation Cell Signaling* 2015; 2: e930
12. Bilgiç İC, Gelecek S, Ozmen MM, Kasapoglu B. The association of elevated mean platelet volume with the outcome of acute mesenteric ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(7):727-30.
13. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V, de Souza HP, Barbeiro H, da Neto LM, et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2014;4:20.
14. Becchi C, Al Malyan M, Fabbri LP, Marsili M, Boddi V, Boncinelli S. Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter? *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(9):74956.
15. Herve P, Humbert M, Sitbon O, Parent F, Nunes H, Legal C, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med*. 2001;22(3):451-8.
16. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2014;29(5):885.e1-6.
17. Dinc B, Oskay A, Dinc SE, Bas B, Tekin S. New parameter in diagnosis of acute appendicitis: platelet distribution width. *World J Gastroenterol*. 2015;21(6):1821-6.
18. Patrick CH, Lazarchick J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *Am J Clin Pathol*. 1990;93(3):391-4.

Çoğul İlaç Dirençli *Acinetobacter baumannii* İzolatlarının Pulsed-Field Gel Elektroferezis İle Klonal İlişkisinin Araştırılması

The Investigation of Clonal Relationship Among Multiple Drug Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates with Pulsed-Field Gel Electrophoresis

Mehmet Reşat CEYLAN¹, Mustafa Kasım KARAHOCAGİL², Alper KARAGÖZ³,
Aytekin ÇIKMAN⁴, Rıza DURMAZ⁵

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa
2 Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kırşehir
3 Uşak Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Uşak
4 Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bölümü, Erzincan
5 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Öz.

Amaç: Bu çalışma ile, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranının saptanması ve hastane enfeksiyonu etkeni çoklu ilaç direncine sahip izolatların klonal ilişkisinin, pulsed-field jel elektroferezis (PFGE) yöntemi kullanılarak gösterilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi (AYBÜ), Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi ve Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2010-Ekim 2011 tarihleri ve AYBÜ'de Temmuz-Kasım 2012 tarihleri arasında takip edilen *A. baumannii* ile oluşan, Ventilator İlişkili Pnömoni (VIP) ve Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (PKDE) tanısı alan 69 hasta ve aynı sayıda izolat çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 35'i erkek (%50,7) ve 34'ü (%49,3) kadındı. Hastaların yaşları 1-86 arasında değişmekte idi (ortalama yaş 54). Hastaların 63 (%91) tanesi VIP, 6 (%9) tanesi ise PKDE tanısı almıştı. Tüm hastalara YBÜ yatışı boyunca en az iki invaziv girişim uygulanmıştı. Üriner kateterizasyon (%100), mekanik ventilasyon (%94,2) ve periferik venöz kateterizasyon (%91,3) en sık uygulanan invaziv girişimlerdi. Antibiyotik duyarlılıkları imipenem, kolistin ve tigesiklin için E-test, diğer antibiyotikler için disk difüzyonla çalışıldı. Tüm suşlar için en duyarlı antibiyotik kolistin (%98,6) idi. Daha sonra tigesiklin (%97,1) ve levofloksasin (%69,6) gelmekteydi. Suşların tamamı seftriakson, piperasilin/tazobaktam, meropenem ve imipenem dirençli bulundu. *A.baumannii* izolatlarının *Apal* ile kesilen genomik DNA'ya yapılan PFGE analizi ile, 69 *A.baumannii* suşunun 62 (%89,9)'sinin küme içinde olduğu saptandı. Bu suşlar 16 küme içinde yer almakta idi. Suşların 7 (%10,1)'si özgül PFGE profili gösterdi ve suşlar arasında 23 pulsotip saptandı.

Sonuç: Çoğul ilaç dirençli *A.baumannii* izolatlarının kümeleşme oranının yüksek bulunması ve benzer genotipteki izolatların farklı ünitelerdeki hastalardan izole edilmesi bu bakterinin hastanemiz YBÜ' lerinde endemik duruma geçtiğinin göstergesidir. Önlem alınmadığı takdirde *A.baumannii* uzun yıllar boyunca hastanelerde kalabilmekte ve hastalar arasında kolaylıkla bulaş olabilmektedir. Özellikle çapraz bulaşın önlenmesi için enfeksiyon kontrol programlarının gerekliliği ve önemi bir kez daha vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: *A.baumannii*, direnç, PFGE

Abstract

Background: With this study, the detection of the resistance rates of *A.baumannii* strains isolated from the patients in the intensive care units to the antibiotics and the demonstration of the clonal relationship of the isolates with multi-drug resistant of the factor of nosocomial infection were aimed by using the method of pulsed-field gel electrophoresis (PFGE).

Materials and Methods: At the Medical Faculty Hospital of Yüzüncü Yıl University, 69 patients followed between January 2010-October 2011 at the Intensive Care Unit of Anesthesiology and Reanimation (ICUAR), Intensive Care Unit of Chest Diseases and Pediatric Intensive Care Unit and July-November 2012 at ICUAR and the same number of isolates formed with *A.baumannii*, Ventilator Associated Pneumonia (VAP) and diagnosis of Primary Bloodstream Infection (PBI) were enrolled to the study.

Results: Of the 69 patients included in the study, 35 were men (50.7%) and 34 (49.3%) were women. The ages of the patients ranged from 1 to 86 years (mean age 54). 63 (91%) of the patients were diagnosed with VAP and 6 (9%) of them with PBI. At least two invasive interference had been performed to the all patients during the staying at the ICU. Urinary catheterization (100%), mechanical ventilation (94.2%) and peripheral venous catheterization (91.3%) were the most frequently performed invasive interferences. Antibiotic susceptibilities to imipenem, colistin and tigecycline were studied with the E-test and to the other antibiotics with the disk diffusion. Colistin was the most effective antibiotic for all of the strains (98.6%). Then, tigecycline (97.1%) and levofloxacin (69.6%) were in the second place. All of the strains were resistant to ceftriaxone, piperacillin/tazobactam, meropenem and imipenem. With the PFGE analysis of *A.baumannii* isolates performed to the genomic DNA cut with *Apal*, it was found that 62 of the 69 *A.baumannii* strains (89.9%) were within the cluster. These strains were located within 16 clusters. 7 of the strains (10.1%) showed the profiles of specific PFGE and 23 pulsotip were detected among the strains.

Conclusion: Being high of clustering rate of multidrug-resistant *A. baumannii* isolates and isolating the isolates in similar genotypes from the patients in different units is the indicator of these bacteria to be endemic situation in the ICUs of our hospital. If precautions are not taken, *A. baumannii* has been able to remain in the hospitals for many years and can be easily transmitted among the patients. Especially for the prevention of cross-contamination, the necessity and importance of infection control programs have once again emphasized.

Key words: *A. baumannii*, resistance, PFGE

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Mehmet Reşat CEYLAN,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D,
63100, Osmanbey Kampüsü-
Şanlıurfa
Fax: +904143183190
Tel; 0506 9931563
e-mail; dr.mresatceylan@gmail.com.tr

Geliş tarihi / Received:

24.06.2020

Kabul tarihi / Accepted:

14.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.757137

4-7 Haziran 2014 tarihleri arasında
Ankara'da yapılan 8. Ulusal
Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji
Kongresi'nde poster bildiri olarak
sunulmuştur.

Giriş

Acinetobacter cinsi bakteriler zorunlu aerop, hareketsiz, non-fermentatif, Gram-negatif çomaklardır (1). *Acinetobacter* türleri doğada toprak, bitkiler, su ve yiyeceklerde saprofit olarak serbest yaşayabilmektedirler (2). Hastane ortamında uzun süre canlı kalması, farklı ısı ve pH derecelerinde yaşayabilmesi, kuru ortamlara dayanıklı olması ve hastadan hastaya kolaylıkla bulaşabilmesi nedeniyle son yıllarda *A.baumannii* yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde giderek artan oranda hastane enfeksiyonlarına (HE) neden olmaktadır. Aynı zamanda antimikrobiallere karşı kolaylıkla direnç geliştirebilmesi nedeniyle kontrolü zor epidemilere yol açabilmektedir (3). Hastaneye yatan hastalarda solunum yolları kolonizasyon ve enfeksiyon açısından en önemli yerleşim yeridir (2,3). Ayrıca deri ve gastrointestinal sistem kolonizasyonunda önemli oranda tespit edilmiştir (4,5). Hastanelerin mobilya ve ekipmanları gibi çevresel ortamlarda ikincil rezervuar yerleridir (3).

A.baumannii özellikle girişimsel tanı ve tedavi araçlarının yoğun bir şekilde kullanıldığı YBÜ'de yatan hastalarda, sorunlu enfeksiyonlara yol açmaya devam eden fırsatçı bir patojendir. *A.baumannii*'nin antibiyotik direnci yıllar içinde tüm dünyada artış göstermektedir. Avrupa da karbapenem direnci %50-85 oranlarında iken, ülkemizde bazı merkezlerde bu oran %90'ların üzerine çıkmıştır (6-10). En sık alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olurlar. Birçok çalışmada ventilatörle ilişkili pnömoni ve kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının en sık nedeni oldukları gösterilmiştir (11-13). Travma, mekanik ventilasyon, trakeotomi, invaziv girişimler, çoklu antibiyotiklere maruz kalma ve dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon gibi nedenler hastane kökenli *A. baumannii* enfeksiyonların artmasındaki başlıca risk faktörleridir (14).

Acinetobacter türlerinin, özellikle çoğul ilaç dirençli olanlarında tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması, kolonizasyonun genelde enfeksiyona öncülük etmesi, sıklıkla önlenmesi zor salgınlara neden olması ve yüksek mortaliteden dolayı *Acinetobacter* enfeksiyon/kolonizasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesi ve bu risk faktörlerine yönelik önlem alınması büyük önem taşımaktadır.

Geçmişte farklı kaynaklardan izole edilen nozokomiyal patojenlerin arasındaki epidemiyolojik ilişkilerin belirlenmesi, fenotipik karakteristiklerinin karşılaştırılmasına dayandırılıyordu. Bu yaklaşım moleküler analiz uygulamalarındaki gelişmeler ışığında son üç dekatta hızlı bir şekilde değişim göstermeye başladı (15). Özellikle dirençli suşların moleküler epidemiyolojik metodlarla klonal düzeyde sürveyansı, yeni ve daha etkin kontrol tedbirlerinin geliştirilmesine ışık tutacak, mevcut kontrol tedbirlerinin de gözden geçirilerek revize edilmesine sebep olacaktır.

Günümüzde kullanılan birçok moleküler yöntemin yanında, *A.baumannii*'nin genotiplemesinde Pulsed-Field Jel Elektroferez (PFGE) tekrarlanabilirliği ve yüksek ayırım gücü gibi

özellikleri nedeniyle altın standart yöntem olarak kabul görmüştür. Bu yöntemi uygulamada eğitimli personel gereksinimi, özel ekipman ihtiyacı, uzun ve meşakkatli süren işlemlere sahip olması ve sonuçların değerlendirilmesinde standardizasyonların henüz sağlanmamış olması yöntemin dezavantajlarından (15).

Bu çalışma ile, hastanemiz yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranının saptanması, çoğul ilaç dirençli olan suşların PFGE ile genotiplemesinin yapılarak suşlar arasında klonal ilişkinin olup olmadığının belirlenmesi, bu sonuçlar ile hastaların epidemiyolojik ve klinik verileri değerlendirilerek *A.baumannii* ile oluşan hastane kökenli enfeksiyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi, mortalitesi ve maliyeti yüksek olan bu enfeksiyonun özelliklerinin incelenmesi ve önlenmesi için değerlendirme yapılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Hastalar ve *A.baumannii* İzolatları; Çalışmamıza, Hastanemizin Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğunbakım Ünitesi (AYBÜ), Göğüs Hastalıkları Yoğunbakım Ünitesi (GHYBÜ) ve Pediatri Yoğun Bakım Ünitesi (PYBÜ)'nde Ocak 2010- Ekim 2011 tarihleri ve AYBÜ'de Temmuz-Kasım 2012 tarihleri arasında takip edilen nozokomiyal *Acinetobacter* türlerine bağlı Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP) ve Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (PKDE) tanısı alan hastalar ve bu hastalardan Merkez Bakterioloji Laboratuvarı'na gönderilen derin trekeal aspirat (DTA) ve kan kültür örneklerinden üreyen çoğul ilaç direnci olan *A.baumannii* izolatları kabul edildi. Hastaların bilgileri retrospektif olarak hasta dosyaları, Enfeksiyon Kontrol Ekibi (EKE), hastane ve yoğun bakım kayıt sisteminden elde edildi. Kültür materyellerinde *Acinetobacter spp.* üreyen bütün hastalar, hastanemiz Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından değerlendirilerek Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)] kriterlerine göre hastane enfeksiyonu (HE) olup olmadıklarına karar verildi (16). Hastaların yatışları süresince ilk enfeksiyon atağı değerlendirmeye alındı. Bir hastanın aynı dönemde farklı kültür numunelerinde üreyen birden fazla bakteri olduğu durumlarda çalışmaya sadece bir numunede üreyen *A.baumannii* izolatları alındı. Kolonizasyon veya kontaminasyon olarak değerlendirilen kültür sonuçları çalışmaya alınmadı. Bu çalışma Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2012-TF-U037 numaralı proje olarak desteklenmiş ve Van Yüzüncüyıl Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 09.05.2013 tarih ve 08 no'lu etik kurul kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

Bakterilerin Tanımlanması ve Antibiyotik Duyarlılık Testleri; Merkez Bakterioloji Laboratuvarı'na gelen klinik örnekler %5 koyun kanlı agar ve Eozin Metilen Blue (EMB) agar kültür ortamlarına ekilerek 18-48 saat 37 °C'de

etüvde inkübe edildi. Kan kültürleri ise BACTEC 9120 BD (Becton Dickinson, ABD) otomatize kan kültürü sistemi ile çalışıldı. Üreme gösteren örnekler kan kültürü şişelerinden uygun katı besiyerine ekilerek yine 18-48 saat 37 °C'de etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonrası %5 koyun kanlı agar ve EMB agarda saf koloni halinde üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlanıp karakterize edildi. Aerob, non-fermenter (glukoz ve laktozu fermente etmeyen) üreme özelliği gösteren ve Gram boyamasında Gram-negatif koku-basil veya diplokok morfolojisinde saptanan, TSI besiyerinde dipte ve yatıkta alkali reaksiyon veren, Simons sitrat besiyerinde üreyerek besiyerinin rengini mavimsiye dönüştüren, hareket besiyerinde hareketsiz olarak tespit edilen, İndol testi negatif bakterilerin *Acinetobacter spp.* olabileceği düşünüldü. Daha sonra Phoenix 100 BD (Becton Dickinson, ABD) identifikasyon sistemi ile suşların otomatize tip tayini yapıldı. *A.baumannii* olarak tiplendirilen suşların antibiyotik direnci disk difüzyon ve E-test yöntemleri ile çalışıldı.

Disk Difüzyon Yöntemi; Suşların antibiyotik duyarlılıkları Muller Hinton Agar (MHA) (Oxoid, İngiltere) ve standart antibiyotik diskleri (Oxoid, İngiltere) kullanılarak CLSI M02-A11'e göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle yapıldı ve inkübasyonu takiben elde edilen sonuçlar CLSI M100-S23'e göre yorumlandı (17-18). Test için dört mm kalınlığında dökülmüş Muller Hinton Agar (MHA) besiyeri kullanıldı. Kanlı agarda üreyen saf *A.baumannii* suşları steril serum fizyolojik içerisinde; yoğunluğu turbidometrik yöntemle 0,5 McFarland olacak şekilde (Oxoid turbidometer, İngiltere) süspansiyon edildi ve steril eküvyon yardımı ile agar yüzeyine ekim yapıldı. Antibiyotik diskleri dispenser (Oxoid, İngiltere) ile birbirlerine uzaklıkları standart 25-30 mm olacak şekilde yerleştirildikten sonra petripler 37 °C'de 18-24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında her antibiyotik için inhibisyon zonu çapı milimetrik olarak ölçülerek; test sonuçları, CLSI'nin önerdiği sınırlara göre duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R) olarak değerlendirildi (18). Kalite kontrol olarak *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşu kullanıldı.

E-Test Yöntemi; Disk difüzyon yöntemi ile çoğul dirençli olarak değerlendirilen *A.baumannii* suşlarının imipenem, kolistin ve tigesikline duyarlılıklarının Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) düzeyinde saptanması için E-test yöntemi kullanıldı. Çalışmaya alınan MDR *A.baumannii* kökeninin her biri ile steril serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland bulanıklıkta süspansiyon hazırlandı. Bu süspansiyondan steril eküvyon ile MHA besiyeri içeren 15 cm çapındaki plak yüzeyine yaygın ekim yapıldı. Plaklar kuruduktan sonra imipenem, kolistin ve tigesiklin stripleri (Etest-bioMerieux, ABD) yerleştirildi. Plaklar 37 °C'de, 18-24 saat inkübe edildikten sonra E-test striplerinin inhibisyon elipsleri ile keşiştiği noktadaki MİK değerleri okunarak kaydedildi. İmipenem ve kolistin için elde edilen MİK değerleri CLSI'nin önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre E-test striplerinin MİK değeri imipenem için; ≥ 16

$\mu\text{g/ml}$ ise dirençli, 8 $\mu\text{g/ml}$ ise orta derecede duyarlı ve ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ ise duyarlı kabul edildi. Kolistin için MİK değerleri ise; ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ olduğunda dirençli, ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ olduğunda duyarlı olarak değerlendirildi (18). Tigesiklin için CLSI standartları olmadığından Food and Drug Administration'in (FDA) *Enterobacteriaceae*'lerde önerdiği (≤ 2 mg/L duyarlı, 4 mg/L orta duyarlı ve ≥ 8 mg/L dirençli) kriterlere göre değerlendirildi (19). Çoğul ilaç dirençli *A.baumannii* izolatları moleküler çalışmada kullanılmak üzere boncuklu tüpler (Cryoinstant, Deltalab, İspanya) içerisine alınarak çalışma başlanıncaya kadar -80 °C'de buzdolabında (Sanyo, Japon) saklandı.

***Acinetobacter baumannii*'nin PFGE Uygulaması ile Moleküler Tiplendirme**

Çalışmanın moleküler tiplendirme aşaması; Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma ve Uygulama Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. PFGE uygulaması Seifert ve arkadaşlarının (20) standardize ettikleri protokol esas alınarak, Durmaz ve arkadaşlarının (21) küçük modifikasyonlar yaptıkları protokole göre yapıldı. Biyokimyasal ve/veya moleküler yöntemlerle tür düzeyinde tanımlaması yapılmış *A.baumannii* izolatları hücre süspansiyonu içinde hazırlandı. Agaroz gömülmüş bakteriyel DNA Apal restriksiyon endonüklez enzimiyle kesilerek PFGE yöntemiyle analiz edildi. Elektroforez işleminde, CHEF-DR II sistemi (Bio-Rad Laboratories, Nazareth, Belgium) kullanıldı. Uygulanan elektroforez koşulları: Başlangıç vuruş süresi 5sn, bitiş vuruş süresi 20sn, vuruş açısı 120°, akım 6 V/cm², sıcaklık 14 °C, süre 19 saat idi.

PFGE sonrası bant profillerinin dendogram analizleri, Bio-numerics Gel Compare II yazılım sistemi (Version 3.0, Applied Maths, Belçika) kullanılarak bant profilleri analiz edildi. Benzerliklerin hesaplanmasında Dice benzerlik katsayısı ile %1 tolerans değerleri kullanılarak dendogram oluşturuldu ve kümelenme analizi yapıldı. Klonal ilişki, Tenover ve ark. (22) önerdikleri kriterlere göre değerlendirildi. Analizde %90-100 uyum gösteren izolatlar aynı; %80-90 arası uyum gösterenler yakın ilişkili; %70-80 arası uyum gösterenler muhtemel ilişkili ve %70'in altında uyum gösterenler ise ilişkisiz olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analizler

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Hesaplamalar için SPSS (ver.13) istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Epidemiyolojik İlişki ve Risk Faktörlerine Ait Bilgiler;

Bir üniversite hastanesi AYBÜ, GHYBÜ ve PYBÜ'de yatan *A.baumannii* nedenli Ventilator ilişkili Pnömoni (VİP) ve Primer Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (PKDE) tanısı doğrulan-

miş, hastane kayıtlarına ulaşılabilen 72 hasta ve 72 *A. baumannii* izolatu çalışmaya alındı. 3 izolatin PFGE ile tiplendirmesi yapılamadığından çalışmaya 69 hasta ve izolat ile devam edildi.

Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın 35'i erkek (%50,7) ve 34'ü (%49,3) kadındı. Hastaların yaşları 1-86 arasında değişmekte idi (ortalama yaş 54). *Acinetobacter*'ler sıklıkla 61-80 yaş aralığındaki hastalardan izole edildi. *Acinetobacter* izolatlarının 41 (%59,4) tanesi AYBÜ, 24 (%34,8) tanesi GHYBÜ ve 4 (%5,8) tanesi PYBÜ'de izole edildi. Örneklerin 45 (%65,2)'i derin trakeal aspirat ve 24 (%34,8)'ü kan kültüründen izole edildi. Bu izolatlardan 29 (%42) tanesi 2010, 28 (%40,6) tanesi 2011 ve 12 (%17,4) tanesi 2012 yılına aitti.

Hastaların 63 (%91) tanesi VİP, 6 (%9) tanesi ise PKDE tanısı almıştı. Hastaların hastaneye yatış nedenleri arasında; akciğer ve toraks hastalıkları (%58) ilk sırada, daha sonra travmalar (%20,3) ve Santral sinir sistemi hastalıkları (%18,8) gelmekte idi. Tüm hastalara YBÜ yatışı boyunca en az iki invaziv girişim uygulanmıştı. Üriner kateterizasyon (%100), mekanik ventilasyon (%94,2) ve periferik venöz kateterizasyon (%91,3) en sık uygulanan invaziv girişimlerdi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri.

Hastaneye Başvuru Nedenleri	Sayı (%)
• SSS hastalıkları	13 (18,8)
• Akciğer ve toraks hastalıkları	16 (23,2)
▪ Pnömoni	5 (7,2)
▪ Malignite	19 (27,5)
▪ KOAH	
• Travmalar	6 (8,7)
▪ AİTK	5 (7,2)
▪ ADTK	3 (4,3)
▪ Künt travma	
• Kardiyovasküler sistem hastalıkları	11 (15,9)
• Gastrointestinal sistem hastalıkları	8 (11,6)
• Hematolojik ve onkolojik hastalıklar	3 (4,3)
• Endokrinolojik sistem hastalıkları	7 (10)
<i>Acinetobacter</i> enfeksiyonu için risk faktörleri	
Reentübasyon	15 (21,8)
Nazogastrik sonda	60 (87)
Üriner kateter	69 (100)
Mekanik ventilasyon	65 (94,2)
Trakeotomi	29 (42)
Diabetes mellitus	22 (31,9)
Kronik böbrek yetmezliği	4 (5,8)
Periferik venöz kateter	63 (91,3)
Santral venöz kateter	56 (81,2)
İmmünsüpresyon	31 (44,9)
Enteral beslenme	61 (88,4)
TPN ile beslenme	44 (63,8)
Cerrahi girişim	11 (15,9)
Malignite	10 (14,4)

Hastalarda birden fazla başvuru nedenlerinden dolayı toplam sayı 69'dan fazladır.

Hastaların 41 (%59,4)'inin son üç ay içinde hastaneye yatış öyküsü ve 53 (%76,8)'ünün birden fazla antibiyotik kullanma öyküsü vardı. YBÜ'ye yatan hastaların 65 (%94,2)'ine invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştı. Mekanik ventilasyon günü kültür öncesi ortalama $17 \pm 12,9$ gün ve kültür sonrası ortalama 14 ± 12 gün idi. Hastalarda YBÜ'ye yatışlarının ortalama 17. gününde *A. baumannii*'ye bağlı enfeksiyon gelişti. 65 (%94,2) hasta YBÜ'de kültür alındığında birden fazla grup antibiyotik kullanmakta idi. Siprofloksasin (%47,8), piperasilin-tazobaktam (%40,6) ve karbapenemler (%37,6) en çok kullanılan antibiyotiklerdi. Hastalar ortalama $33,4 \pm$ standart sapma gün YBÜ'de yatmıştı. 16 (%23,2) hasta taburcu edilmiş, 53 (%76,8) hasta kaybedilmişti.

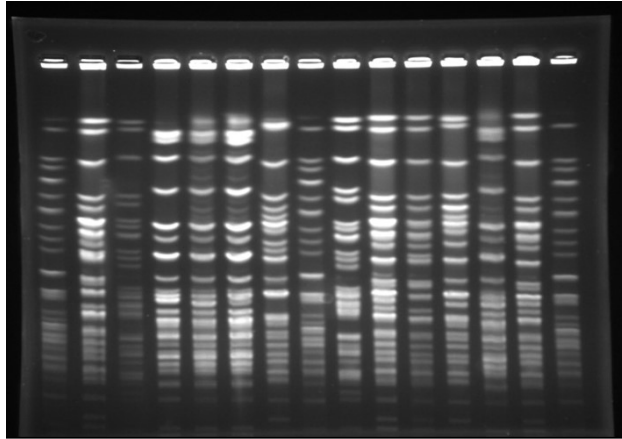
***A. baumannii* İzolatlarının Antibiyotik Duyarlılık Sonuçları;** Disk difüzyon ve E-test ile yapılan duyarlılık testlerinde; tüm suşlar için en etkili antimikrobiyal ajan %98,6 duyarlılık oranı ile kolistin olarak tespit edildi. İkinci sırada ise tigesiklin (%97) vardı. Suşların tamamı piperasilin/tazobaktam, seftriakson, meropenem ve imipenem dirençli bulundu (Tablo 2). Test edilen suşlardan üç veya daha fazla grup antibiyotiğe (MDR) dirençli suş sayısı 60 (%87), kolistin ve tigesiklin hariç (XDR) diğer antibiyotiklere dirençli 8 (%11,6) ve çalışılan tüm antibiyotiklere (PDR) dirençli 1 (%1,4) suş bulundu.

Tablo 2. *A. baumannii* izolatlarının antibiyotiklere karşı direnç durumu

Antibiyotik	Disk Difüzyon Testi		E-test	
	Direnç (n:69)	Yüzde (%)	Direnç (n:69)	Yüzde (%)
Ampisilin/sulbaktam	66	95,7		
Piperasilin/tazobaktam	69	100		
Tikarsilin/klavulanik asit	64	92,8		
Seftazidim	66	95,7		
Sefepim	66	95,7		
Sefotaksim	69	100		
Seftriakson	69	100		
Levofloksasin	48	69,6		
Meropenem	69	100		
Gentamisin	64	92,8		
Amikasin	59	85,5		
Siprofloksasin	66	95,7		
Trimetoprim/sülfametoksazol	52	75,4		
İmipenem	69	100	69	100
Kolistin			1	1,4
Tigesiklin			2	2,9

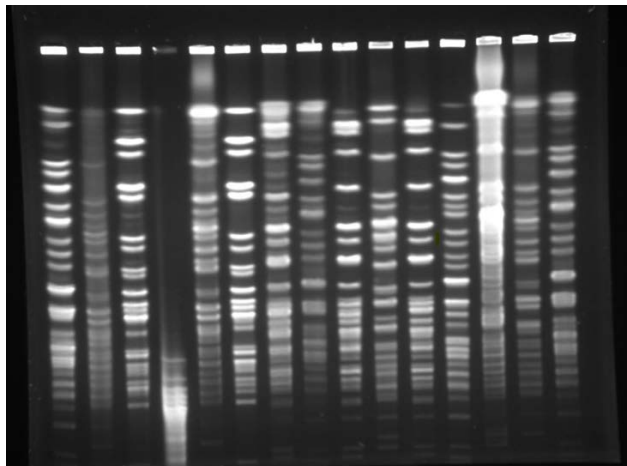
Moleküler Tiplendirme; *A. baumannii* izolatlarının antibiogram tiplendirilmesi yapıldıktan sonra genotipik tiplendirilmesi amacıyla yapılan PFGE çalışmasında *A. baumannii* DNA'ları *Apal* restriksiyon enzimiyle kesildikten sonra çeşitli bant paternlerinin görüldüğü PFGE jel görüntüleri ortaya çıktı (Şekil 1 ve 2 örnek olarak gösterilmektedir). PFGE bant profillerinin sergilendiği *A. baumannii* suşlarının jel görüntülerinden bir sonraki aşamada dendrogram

analizi yapıldı. Gel-Compare-II kullanılarak yapılan bant profil analizinden sonra PFGE profil dendogramları oluşturularak Dice benzerlik katsayısına göre suşlar arasındaki ilişkiler belirlendi. Bu istatistiksel analizde %90-100 uyum gösteren suşlar aynı; %80-90 arası uyum gösterenler yakın ilişkili; %70-80 arası uyum gösterenler muhtemel ilişkili olarak değerlendirildi. %70'in altında uyum ise ilişkisiz olarak kabul edildi.



M 1 2 3 4 5 6 M 7 8 9 10 11 12 M

Şekil 1. PFGE 1.grup; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 No'lu suşlara ait PFGE görüntüleri. M: Marker; kontrol suşu

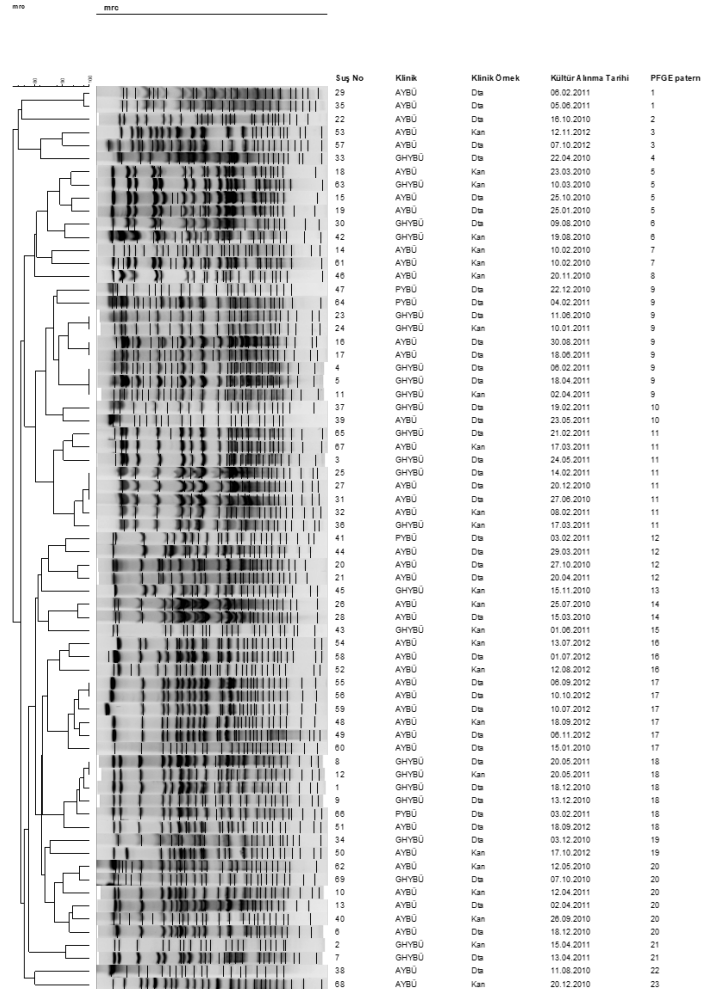


M 60 61 Y 62 63 64 M 65 66 67 68 Z 69 M

Şekil 2. PFGE 6.grup; 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 No'lu suşlara ait PFGE görüntüleri. Y ve Z izolatları iki kez çalışılmasına rağmen jel görüntüleri iyi alınmadı

PFGE ile tiplendirilmesi yapılan 72 suşun üç tanesinden düzgün bant görüntüleri alınamadı. İki kez aynı protokol ile çalışılmasına rağmen sonuç alınamadı. PFGE yöntemiyle 69 *A.baumannii* suşunun 62(%89,9)'sinin küme içinde olduğu saptandı. Bu suşlar 16 küme içinde yer almakta idi. Suşların 7(%10,1)'si özgül PFGE profili gösterdi. Kümeleşmede suş aralığı 2-9 arasında değişmekte idi.

Tiplendirmeye alınan suşlar arasında 23 pulsotip saptandı. Hasta ve *A.baumannii* suşları aynı numara ile adlandırılarak kümelere göre yorumları yapıldı (Hasta no;1, suş no;1). *A.baumannii* izolatlarının PFGE dendogram görüntüsü çıkarıldı (Şekil 3).



Şekil 3. *A. baumannii* izolatlarının PFGE dendogram görüntüsü

Küme İçinde Yer Alan Suşların Epidemiyolojik İlişkileri; Aşağıda 16 küme içinde yer alan ve suş sayıları yüksek olan birkaç küme ve epidemiyolojik ilişkilerinden bahsedilecektir.

Üçüncü küme (Patern 5): Dört suş içermektedir (18, 63,15 ve 19 nolu). Bu kümedeki ilk suş (19 nolu) 25.01.2010 tarihinde AYBÜ'de izole edildi. 18 ve 15 no'lu suşlar bir ve dokuz ay sonra aynı üniteye izole edildi. 63 nolu hasta Ocak 2010 da AYBÜ'de hematolojik malignite tanısıyla yatmış, daha sonra Dahiliye servisine yatırılmış. Şubat 2010 da kardiyak arrest gelişen hasta entübe edilerek GHYBÜ'ye alınmış. 10.03.2010 tarihinde VIP gelişen hastanın kan kültüründe 63 nolu suş izole edildi.

Altıncı küme (Patern 9): En fazla suş içeren küme olup dokuz suş içermektedir (47, 64, 23, 24, 16, 17, 4, 5 ve 11

nolu). 4, 5 ve 11 nolu izolatlar aynı suş olarak değerlendirildi. İlk suş 06.02.2011 tarihinde GHYBÜ'de izole edilmiş, diğer iki suş iki ay sonra aynı üniteye izole edilmişti. 16 ve 17 nolu suşlar aynı suşlar olup Haziran ve Ağustos 2011 tarihlerinde AYBÜ'de izole edilmişti. 23 ve 24 nolu suşlar aynı suşlar olup ilk suş Haziran 2010 tarihinde GHYBÜ'de, ikinci suş yedi ay sonra aynı üniteye izole edildi. 47 ve 64 nolu izolatlar yakın ilişkili olup, aralık 2010 ve şubat 2011 tarihlerinde PYBÜ'de izole edildi.

Bu kümedeki izolatlar kendi içerisinde yakın ilişkili olup ilk suş (23 nolu) 11.06.2010 tarihinde GHYBÜ'de izole edilmiş, bu suş tüm yoğunbakım ünitelerini dolaşarak 14 ay sonra 30.08.2011 tarihinde AYBÜ'de izole edilmişti. Bu klondaki suşlar üç YBÜ'de de izole edildiler.

Sekizinci küme (Patern 11): Sekiz suş içermektedir (65, 67, 3, 25, 27, 31, 32 ve 36 nolu). Bu kümedeki 25, 27 ve 31 nolu izolatlar aynı suş olarak değerlendirildi. İlk suş (31 nolu) 27.06.2010 tarihinde AYBÜ'de izole edildikten sonra ikinci suş altı ay sonra aynı üniteye izole edildi. Üçüncü suş ilk izolattan sekiz ay sonra 14.02.2011 tarihinde GHYBÜ'de izole edildi. Bu kümedeki klon en son 11 ay sonra GHYBÜ'de 24.05.2011 tarihinde izole edildi.

On ikinci küme (Patern 17): Altı suş içermektedir (55, 56, 59, 48, 49, 60 nolu). Aynı zamanda 11. küme ile muhtemel ilişkilidir. İlk suş (60 nolu) hastanemiz eski binasında AYBÜ'de 15.01.2010 tarihinde izole edildi. İkinci suş (59 nolu) yeni binada AYBÜ'de 10.07.2012 tarihinde izole edildi. Diğer suşlar (55, 56, 48, 49 nolu) sonraki dört aylık dönem içinde yeni binadaki AYBÜ'de izole edildiler. Bu klon AYBÜ'de (eski ve yeni bina) 34 ay süre ile varlığını sürdürdü.

On üçüncü küme (Patern 18): Altı suş içermektedir (8, 12, 1, 9, 66, 51 nolu). Kümedeki suşlardan ikisi (1, 9 nolu) 2010 Aralık ayında KOAH akut alevlenmesi nedeniyle GHYBÜ'de yatan iki ayrı hastanın derin trekeal aspirat(DTA) kültürlerinden izole edildi. Daha sonra Şubat 2011'de PYBÜ'de görülen suş (66 nolu), Mayıs 2011'de tekrar GHYBÜ'de aynı gün kültürleri alınan VİP tanılı iki ayrı hastanın (8, 12 nolu) kan ve DTA kültürlerinden izole edildi. Bu klondaki son suş (51 nolu) 13.09.2011 tarihinde AYBÜ'de izole edildi. Bu klondaki suşlar üç YBÜ'de de izole edildiler.

Tartışma

Artmış morbidite ve mortalitenin yanı sıra, uzamış hastanede kalış süresi, giderek artan direnç oranları ve yüksek tedavi maliyetleri ile ilişkili *Acinetobacter* enfeksiyonları, hastane de yatan hastaların sağlığını tehdit eden önemli bir sorundur (12,23). Bu sorun ile mücadelede, konağa ait etmenlerin, etkene ait yaşam döngüsünün ve etkenin epidemiyolojik özelliklerinin, etken-hasta-ortam ilişkilerinin, bakterinin tedavi seçeneklerine karşı gösterdiği direncin mekanizmasının ve yayılımının belirlenmesi ana unsurların başında gelmektedir.

Yoğun bakım imkanlarının artması ve buna paralel olarak YBÜ'lerde daha ağır hastaların takip edilmesi, hastaların konak savunmasının bozulması, mekanik ventilasyon, traheotomi, entübasyon, damar içi kateterizasyon ve üriner kateter gibi invaziv girişimlerin daha sık olması, çoklu antibiyotiklere maruz kalma ve dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon gibi nedenler hastane kökenli enfeksiyonların YBÜ'de artmasındaki başlıca risk faktörleridir (14).

Acinetobacter yakın bir zamana kadar enfeksiyona nispeten kolonizasyon yapma kapasitesi daha yüksek olan, düşük virülanslı bir mikroorganizma olarak bilinmekteydi. Fakat günümüzde *A.baumannii* başta olmak üzere *Acinetobacter* türlerinin enfeksiyon oluşturma yeteneklerinin yüksek olduğu ve bu etkenlere bağlı hastane kökenli enfeksiyonların tüm dünyada hızla artış gösterdiği bilinmektedir (24).

Yapılan bir çalışmada hastanede kazanılmış enfeksiyonların gerek uzamış yatış süresi, gerekse de artmış maliyet açısından anlamlı risk teşkil ettiği belirlenmiştir. Hastanede kazanılmış enfeksiyonlar; uzamış yatış süresi, antibiyotik tedavisinin maliyeti, antibiyotik düzey takibi ve organ toksitesinin monitörizasyonu için yapılan biyokimyasal parametrelerin takibi, enfeksiyon nedeniyle yapılan ek görüntüleme ve cerrahi girişimler nedeniyle artmış maliyetle ilişkili olabileceği, hastanede kazanılmış enfeksiyonların önlenmesinin hasta maliyetlerini düşürmede faydalı olabileceği; bu enfeksiyonların önemli bir kısmının yoğun bakım ekibinin eğitimi ve enfeksiyon kontrol programlarının etkin olarak çalıştırılmasıyla engellenebileceği bildirilmiştir (25).

Ülkemizde; İnan ve ark (26). yaptıkları bir çalışmada 2004 yılında YBÜ'de *Acinetobacter* enfeksiyonlarının görüme oranlarını %5,8 gibi düşük bir oranda tespit ederken, bu oran 2010 yılında %76,6 gibi yüksek bir oranda görülmeye başlanmış ve her üç enfeksiyon etkeni patojeninden ikisini oluşturduğunu tespit etmişler. Hastanemizde de benzer şekilde 2009-2010 yılları arasında yapılan bir çalışmada HE'una neden olan mikroorganizmalar arasında *A.baumannii* %23.2 oranı ile ilk sırada yer almakta idi (11).

Acinetobacter türlerinin neden olduğu hastane enfeksiyonlarında risk faktörlerine yönelik yapılan daha önceki çalışmalarda birçok olası risk faktörleri tanımlanmıştır (27,28). Falagas ve ark. (27) yaptıkları bir metaanalizde; 20 vaka-kontrollü çalışma değerlendirilmiş olup çoğul ilaç dirençli *A. baumannii*'nin, kolonizasyonu/enfeksiyonuna en sık neden olan faktörün 20 çalışmanın 11'inde önceki antibiyotik kullanımını olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmalarda en sık üçüncü kuşak sefalosporin ve karbapenemlerin (11 çalışmanın 4'ünde) risk faktörü olduğu, bu antibiyotik gruplarını takiben sırası ile florokinolon, aminoglikozit ve metronidazolün diğer risk faktörlerini oluşturduğu belirtilmiştir.

Yaptığımız çalışmada, HE tanısı alan hastaların tamamına, yatışı boyunca en az iki invaziv girişim uygulanmıştı. Üriner kateterizasyon (%100), mekanik ventilasyon uygulaması (%94,2), enteral beslenme (%88,4) nazogastrik

sonda uygulaması (%87), santral venöz kateterizasyon (%81,2), trakeotomi (%42), reentübasyon (%21,8), immüno-süpresif tedavi uygulanması (%44,9) ve cerrahi girişim (%15,9) olası risk faktörlerindendi. Hastaların 48 (%69,6)'inde *Acinetobacter* enfeksiyonları için risk faktörlerinden olabilecek bir ve/veya birden fazla altta yatan hastalık bulunmakta idi. Bu hastalardan; 22 tanesi diyabet, 19'u kronik obstruktif akciğer hastalığı, 10'u malignite ve 4 tanesi kronik böbrek yetmezliği tanısı almıştı. Mekanik ventilasyon oranının yüksek olması (%94,2); izolatlar arasında solunum yolu örneklerinin çoğunluğu (%65,2) oluşturmaktan kaynaklanmakta idi.

Acinetobacter'lerde direnç gelişimi açısından birçok olası risk faktörünün olduğu iddia edilmiştir. MDR gelişimi açısından; çoklu travma ile hastaneye başvuru, mekanik ventilasyon uygulanması, kan ve kan ürünü transfüzyonu, alınan antibiyotik sayısı ve önceki antibiyotik tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı, hospitalizasyonun özellikle yoğun bakım ünitesinde yapılması, immüno-süpresif tedavi, altta yatan hastalıkların ciddiyeti, enfeksiyon öncesi septik şok ve daha önce geçirilmiş karbapenem dirençli *A.baumannii* enfeksiyonunun risk faktörleri olabileceği ifade edilmiştir (27-31).

Yaptığımız çalışmada; hastaların 41 (%59,4)'inin son üç ay içinde hastaneye yatış öyküsü ve YBÜ yatış öncesi 53 (%76,8)'ünün birden fazla antibiyotik kullanma öyküsü vardı. 65 (%94,2) hasta YBÜ'de kültür alındığında birden fazla grup antibiyotik kullanmakta idi. Siprofloksasin (%47,8), piperasilin-tazobaktam (%40,6) ve karbapenemler (%37,6) en çok kullanılan antibiyotiklerdi. Bulgularımız daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu idi. Hastaların son üç ay içinde hastaneye yatış öyküsünün bulunması, yatış öncesi antibiyotik kullanımının yüksek olması ve siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem kullanımının mevcut veriler ile MDR *A.baumannii* enfeksiyonlarının gelişiminde risk faktörleri olabileceği düşünüldü.

Dede ve ark. (32) ise retrospektif bir çalışmada 2010 Ocak-2011 Aralık tarihleri arasında, yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen 172 *A.baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılıklarını incelemiştir. Antibiyotik direnç oranları sırasıyla; amikasin için %64, siprofloksasin için %76, sefoperazon sulbaktam için %79, piperasilin tazobaktam için %84, meropenem ve imipenem için ise %92 olarak bulunmuştur. Hastanemizdeki yapılan bir çalışmada; Ocak 2009-Mart 2010 tarihleri arasında YBÜ'leri ve servislerden izole edilen 26 *A.baumannii* izolatının duyarlılık profili; amikasin için %19,2, imipenem için %27, siprofloksasin için % 7,7 , sefoperazon/sulbaktam için %30,8, tetrasiklin için %84,6, trimetoprim/sulfametaksazol için %38,5 olarak tespit edilmişti. Piperasilin-tazobaktam ve seftazidime ise tüm suşlar dirençli idi (11). Bu çalışmada 69 *A.baumannii* izolatının disk difüzyon yöntemi ile yapılan duyarlılık testinde; ampisilin/sulbaktam'a %95,7, seftazi-

dim'e %95,7, sefepim'e %95,7, gentamisin'e %92,8, amikasin'e %85,5, siprofloksasin'e %95,7 ve trimetoprim/sulfametoksazol'e %75,4 oranında direnç tespit edildi. Tüm suşlar disk difüzyon ile imipenem, meropenem, seftriakson ve piperasilin/tazobaktam'a dirençli olarak bulundu. 2009 yılı hastanemiz verileri ile karşılaştırıldığında tüm antibiyotik gruplarında direnç oranlarının arttığı görülmektedir.

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında epidemik potansiyeli olan *A.baumannii* izolatlarının çabuk ve doğru saptanması kontrol önlemlerinin alınması açısından son derece önemlidir. Bu suşların kolonize olabilmeleri, hastane ortamında yaşayabilmeleri, antibiyotiklere dirençli olmaları yayılmalarına katkıda bulunan faktörlerdir. Epidemik *A.baumannii* izolatları sporadik olanlardan çok daha dirençlidir ve herhangi bir çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşunun nozokomiyal salgın yapma potansiyeli vardır. Ayrıca bu suşlar çoğunlukla ortak bir klondan köken alırlar (33).

Direncin ortaya çıkmasında hatalı antibiyotik kullanımları kadar, laboratuvar yöntemlerindeki yetersizlikler de önemli rol oynamaktadır. Direncin belirlenmesinde geç kalınması veya doğru olarak ortaya konulamaması durumunda, dirençli suşlara bağlı enfeksiyonların tedavisi ve kontrolü sorun haline gelmektedir. Sorunların üzerinden gelinmesinde direncin mekanizması ve yayılma yollarının belirlenmesinin büyük önemi vardır. Bu noktada moleküler yöntemlerin büyük katkıları olmaktadır (34). Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın mutlaka klasik epidemiyolojik veriler dikkate alınmalıdır. PFGE genotipik yöntemler içinde ayırıştırma gücü ve tekrarlanabilirliği yüksek olduğu için günümüzde pek çok etyolojik ajan için altın standart olarak kabul edilen moleküler yöntemdir (15). Tayvan'da yapılan bir çalışmada; Hastanedeki MRSA enfeksiyonlarının kaynağı ve kontrol önlemlerinin etkinliğini denetlemek amacıyla sağlık personeli ve hastalardan alınan kültürlerde üretilen MRSA suşlarının PFGE ile tiplendirmesi yapılmış, iki predominant genotip saptanmıştır. Daha sonra taşıyıcılar topikal nasal mupirosin ile tedavi edilerek nozokomiyal MRSA enfeksiyonlarında kayda değer bir azalma gözlenmiştir (35).

Wang ve ark. (36) 1999-2005 yılları arasında 11 hastaneden izole ettikleri 221 imipenem dirençli *Acinetobacter* izolatını PFGE ile tiplendikleri çalışmalarında; iki veya daha fazla subtipen oluşan 15 patern tanımlamış ve çalışma periyodu esnasında dört şehirde on hastanede klonal yayılım olduğunu saptamışlardır. Bu izolatlardan 74 tanesi enfeksiyon etkeni iken 28 tanesi kolonizasyon nedeni olarak bulunmuştur. Ancak klonal yayılım olan hastaneler arasındaki hasta transferlerine rastlanmamıştır.

Bu çalışmada *A.baumannii* izolatlarının PFGE ile tiplendirilmesi yapıldı. PFGE yöntemiyle 69 *A.baumannii* suşunun 62 (%89,9)'sinin küme içinde olduğu saptandı. Bu suşlar 16 küme içinde yer almakta idi. Suşların 7 (%10,1)'si özgül PFGE profili gösterdi. Kümeleşmede suş aralığı 2-9 arasında değişmekte idi. Tiplendirmeye alınan suşlar arasında

23 pulsotip saptandı. Çalışmada elde edilen kümelerden beş tanesinde (3, 7, 8, 14 ve 15. küme) GHYBÜ ve AYBÜ'nün her ikisinden izole edilen suşlar bulunmakta idi. Ayrıca 9. küme ise PYBÜ ve AYBÜ'den izole edilen suşları içermekte idi. 6. ve 13. kümelerde ise her üç YBÜ'den suşlar bulunmakta idi. Yıllar içinde benzer genotipteki, çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii*'nin farklı ünitelerdeki hastalardan izole edilmesi bu bakterinin hastanemiz YBÜ'lerinde endemik duruma geçtiğinin göstergesidir.

PFGE tiplendirmesinin sonucunda hastanemizdeki *Acinetobacter spp.* suşlarının yaklaşık on tanesinden dokuzu gibi oldukça yüksek bir kısmının klonal yönden ilişkili oldukları saptandı. Hastanemizde yoğun bakımlar arasında hasta transferleri sık yapılmaktadır. Ayrıca servis-YBÜ-servis arasında da hasta transferleri çok sık olmaktadır. Bu da hastanemizde *A. baumannii* klonlarının yayılmasını arttırmaktadır. İzolatlar arasındaki klonal yakınlığın bir göstergesi olan kümeleşme oranı %89,9 olarak bulundu. Bu kümeleşme oranı, izolatlar arasındaki klonal yakınlığın oldukça yüksek olduğunun, diğer bir deyişle hastalar arasında çapraz bulaş oranının yüksekliğinin önemli bir göstergesidir. Bu da elimizdeki epidemiyolojik verilerle karşılaştırıldığında üniteler arası yoğun bir bulaşın sözü konusunu olduğunu göstermektedir. Bazı kümelerde suş sayısı dokuz gibi yüksek rakamlara ulaşmaktadır. Bu durum çapraz bulaş derecesinin büyüklüğünü ciddi biçimde ortaya koymaktadır. Bu küme içinde yer alan suşlar yaklaşık 14 ay hastanemizde varlığını sürdürmüştür. Diğer bir kümenin hastanemizde kalış süresi 34 aya kadar uzamıştır. Bu veriler *A. baumannii* gibi önemli nozokomiyal patojenin hastanede kolayca yayılabildiğini ve uygun korunma ve kontrol önemlerinin alınmaması halinde yıllarca hastane ortamında kalabileceğini vurgulamaktadır.

Antibiyotiklere çoğul dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaşanan güçlükler, hastane kaynaklı enfeksiyonların gelişimini azaltan enfeksiyon kontrol programlarının uygulanmasını zorunlu hale getirmiştir (12, 37). Epidemiyolojik sürveyans çalışmaları, enfeksiyon kontrol programlarının ayrılmaz bir parçasını oluşturur. Salgının kaynağının bulunması dirençli *A. baumannii* kökenlerinin neden olduğu epideminin sonlandırılması açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüz moleküler tiplendirme yöntemleri içerisinde, ayırım gücü ve tekrarlanabilirliği yüksek olan PFGE'nin epidemiyolojik sürveyans çalışmalarında kullanılması *Acinetobacter* salgınlarının ve salgına neden olan kaynağın tespitine izin vererek, uygun enfeksiyon kontrol önlemlerinin geliştirilmesini sağlayabilmekte ve gelecekte bu programların ayrılmaz bir parçası olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; *A. baumannii* enfeksiyonları bugün itibarıyla diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde ve hastanemizde önemli bir sorun haline gelmiştir. Bu sorun yoğun bakım ünitelerinde daha da önem kazanmıştır. Mikroorganizma hastanemizde endemik bir patojen haline gelmiş, kolistin

ve tigesiklin dışında kullanılacak antibiyoterapi neredeyse kalmamıştır. Mikroorganizmalar arasındaki klonal ilişkiyi ortaya çıkarmayı hedefleyen moleküler tiplendirme yöntemleri, özellikle tedavideki zorluklar nedeniyle kontrol edilmesinde özel çabalar gerektiren dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonların kontrolünde, önemli yararlar sağlamaktadırlar. Moleküler tiplendirme yöntemini uygulayan hastaneler, dirençli bakterilere bağlı enfeksiyonları önemli oranlarda azaltmışlardır. PFGE yaygın olarak kullanılan moleküler metotlardandır. Ancak, hangi tiplendirme yöntemi kullanılırsa kullanılsın, mutlaka klasik epidemiyolojik bulgularla beraber değerlendirilmesi gerekmektedir.

Salgının zamanında fark edebilmesi için düzenli ve sürekli sürveyans çalışmaları yapılmalıdır. Ünitelerde izolatların belirgin artışı saptanırsa, salgın olduğu düşünülmeli, çevre ve personel taraması yapılmalı ve bulaşın kaynağı belirlenmelidir. PFGE gibi bir moleküler yöntemle salgının epidemiyolojisi aydınlatılmalıdır. Bu tür moleküler temelli çalışmaların prospektif çalışmalarla desteklenmesi ve daha fazla yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu sayede daha ucuz, kolay ve hızlı moleküler temelli yöntemlerin rutinde kullanılmasına imkan sağlanabilir.

Açıklamalar

Etik Onam: Bu çalışma Van Yüzüncüyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından 2012-TF-U037 numaralı proje olarak desteklenmiş ve Van Yüzüncüyıl Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 09.05.2013 tarih ve 08 no'lu etik kurul kararı ile çalışmaya başlanmıştır.

Kaynaklar

1. Peleg AY, Seifert H and Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008; 21(3):538-82.
2. Allen MD, Hartman BJ. *Acinetobacter spp.* In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases: 7th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010; 2881-85.
3. Fournier PE, Richet H and Weinstein RA. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis. 2006;42(5):692-99.
4. Seifert H, Dijkshoorn L, Gerner-Smidt P, Pelzer N, Tjernberg I, Vaneechoutte M, Distribution of *Acinetobacter* species on human skin: comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J Clin Mikrobiol. 1997; 35(11): 2819-25.
5. Corbella X, Pujol M, Ayats J, Sendra M, Ardanuy C, Domínguez MA, 'et al.' Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis. 1996; 23(2), 329-34.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Hizmet Standartları Dairesi Başkanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) Raporu, Özet Veri 20, 2012. <https://docplayer.biz.tr/108543950-Ulusal-hastane-enfeksiyonlari-surveyans-agi-uhesa-raporu-ozet-veri-2012.html>
7. Schulte B, Goerke C, Weyrich P, Gröbner S, Bahrs C, Wolz C, 'et al.' Clonal spread of meropenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in hospitals in the Mediterranean region and transmission to South-west Germany. J Hosp Infect. 2005; 61(4):356-7.
8. Souli M, Galani I, and Giamarellou H, Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. In: Euro

- surveillance: bulletin européen sur les maladies transmissibles= Euro Surveill. Kristinnsson, K.G., Monnet, D.L.(Eds), 2008; 13(47):30-40
9. Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, and Gómez J, Evaluation of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999; 18(4):292-5.
10. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, 'et al.' Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(11): 4086-95,
11. Karahocagil MK, Yaman G, Göktaş U, Sünnetçioğlu M, Çıkman A, Bilici A. ve 'ark.'. Hastane enfeksiyon etkenlerinin ve direnç profillerinin belirlenmesi, *Van Tıp Dergisi.* 2011; 18(1):27-32,
12. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA, Özgültekin A, Yalcin AN, Koksali I, 'et al.'. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect.* 2007; 65(3): 251-7.
13. Dikmen Y, Aygün G, Öztürk R. Yoğun bakım ünitesinde ventilatör ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi.* 2004; 17(2):117-9,
14. Meric M, Willke A, Caglayan C, Tokar K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58(5):297-302.
15. Goering RV. Molecular epidemiology of nosocomial infection: analysis of chromosomal restriction fragment patterns by pulsed-field gel electrophoresis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1993; 14(10): 595-600
16. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008; 36: 309-32,
17. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: Approved Standard—Eleventh Edition. CLSI document M02-A11 (ISBN 1-56238-781-2 [Print]; ISBN 1-56238-782-0 [Electronic]). 2012; 32(1): 44-5, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA,
18. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23 (ISBN 1-56238-865-7 [Print]; ISBN 1-56238-866-5 [Electronic]).2013; 33(1):66-7, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA
19. Navon-Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59(4):772-4.
20. Seifert H, Dolzani L, Bressan R, van der Reijden T, van Strijen B, Stefanik D, 'et al.'. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(9): 4328-35,
21. Durmaz R, Otlu B, Koksali F, Hosoglu S, Ozturk R, Ersoy Y, 've ark.'. The optimization of a rapid pulsed-field gel electrophoresis protocol for the typing of *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *Jpn J Infect Dis.* 2009; 62(5), 372-7.
22. Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, Mickelsen PA, Murray BE, Persing DH, 'et al.'. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol.* 1995; 33(9): 2233-9
23. Taşova Y, Akgün Y, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH, Nozokomiyal *Acinetobacter* enfeksiyonları. *Flora.* 1999; 4(3):170-6
24. Xu T, Xia W, Rong G, Pan S, Huang P, Gu B, A 4-year surveillance of antimicrobial resistance patterns of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China. *J Thorac Dis.* 2013; 5(4): 506-12.
25. Eren ÖÖ, Kalyoncu U, Andıç N, Şardan YÇ, Yoğun bakım ünitesinde hasta maliyetini etkileyen faktörler. *Selçuk Tıp Dergisi.* 2009; 25(4):195-202,
26. İnan A, Özgültekin A, Akçay SS, Engin DÖ, Turan G, Ceran N, et al. Alterations in bacterial spectrum and increasing resistance rates in isolated microorganisms from device-associated infections in an intensive care unit of a teaching hospital in İstanbul (2004-2010). *Jpn J Infect Dis.* 2012; 65(2), 146-151
27. Katsaragakis S, Markogiannakis H, Toutouzias KG, Drimousis P, Larentzakis A, Theodoraki EM, 'et al.'. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit: predictors of multi-drug resistance. *World J Surg.* 2008; 32(6), 1194-202
28. Falagas ME, and Kopterides P, Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2006; 64(1):7-15,
29. Abbo A, Carmeli Y, Navon-Venezia S, Siegman-Igra Y, Schwaber MJ, Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(11): 793-800
30. Wróblewska M, Novel therapies of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. infections: the state of the art. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2006; 54(2): 113-120,
31. Brahmi N, Beji O, Abidi N, Kouraichi N, Blel Y, El Ghord H, 'et al.'. Epidemiology and risk factors for colonization and infection by *Acinetobacter baumannii* in an ICU in Tunisia, where this pathogen is endemic. *J Infect Chemother.* 2007; 13(6): 400-4
32. Dede B, Kadanali A, Karagöz G, Çomoğlu Ş, Bektaşoğlu MF, Yücel FM. Investigation of antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from various clinical samples in intensive care unit. *Bakırköy Tıp Dergisi.* 2013; 9(1): 20-23,
33. Koeleman JG, van der Bijl MW, Stooft J, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Antibiotic resistance is a major risk factor for epidemic behavior of *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 22(5), 284-8
34. Durmaz R. Direnç gelişimini önlemede moleküler mikrobiyolojinin katkısı. *Ankem Dergisi.* 2009; 23 (Ek 2):111-5,
35. Wang JT, Lin SF, Chiu HL, Wang LC, Tai HM, Jiang CF, 'et al.'. Molecular epidemiology and control of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a teaching hospital. *J Formos Med Assoc.* 2004; 103(1): 32-6,
36. Wang H, Guo P, Sun H, Wang H, Yang O, Chen M, 'et al.'. Molecular Epidemiology of Clinical Isolates of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* spp. from Chinese Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(11), 4022-8,
37. Rosenthal V, Guzmán S, Crnich C, Device-associated nosocomial infection rates in intensive care units of Argentina. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25(3): 251-5,

A New View of The Racine Scoring System in The Pentylene-tetrazol Epilepsy Model

Pentilentetrazol Epilepsi Modelinde Racine Skorlama Sistemine Yeni Bir Bakış

Enes AKYÜZ¹ ¹ Yozgat Bozok University, Faculty of Medicine, Department of Biophysics, Yozgat, Turkey

Abstract

Background: Pentylene-tetrazol (PTZ) is the predominantly used chemical in studies to develop antiepileptic drugs and to investigate the mechanism of epilepsy. As PTZ is given systematically, it leads to generalized seizures, first creating myoclonic contractions and following generalized tonic-clonic seizures. According to the kindling model of epilepsy, repeated chemical stimulation to animals causes electrophysiological changes in local tissue. It was aimed to better observe and score the seizures of experimental animals by placing intermediate-phase levels between the phases.

Materials and Methods: The study was performed by intraperitoneal administration of PTZ to female (n=7) and male (n=7) Wistar-Albino rats. PTZ agent administered at a dose of 35 mg/kg every two days allowed the model to kindle at a final dose of 50 mg/kg at the end of one month. The seizures were scored according to the Racine scoring method and recorded on video.

Results: According to the results, there was a significant difference between phase values of original Racine scoring and those of new suggested Racine scoring for both female and male epilepsy groups

Conclusions: The importance of the developed method is to determine a more valid and more useful model by adding intermediate levels to all grades of the animal model proposing to change the degree of scoring in the literature.

Key Words: Kindled, Epilepsy model, Rats, Racine

Öz.

Amaç: Pentilentetrazol (PTZ), antiepileptik ilaçlar geliştirmek ve epilepsi mekanizmasını araştırmak için çalışmalarda ağırlıklı olarak kullanılan kimyasaldır. PTZ sistematik olarak verildiğinden, ilk önce miyoklonik kasılmalar yaratarak genelleşmiş tonik-klonik nöbetleri takiben genel nöbetlere yol açar. Epilepsi tutuşma modeline göre, hayvanlara tekrarlanan kimyasal ile stimülasyon, lokal dokuda elektrofizyolojik değişikliklere neden olur.

Materyal ve Metod: Çalışma dişi (n=7) ve erkek (n=7) Wistar-Albino sıçanlarına intraperitoneal PTZ uygulaması gerçekleştirildi. İki günde bir 35 mg/kg'lık bir dozda uygulanan PTZ ajanı, modelin 1 ayın sonunda 50 mg/kg'lık son dozda tutuşmasını sağladı. Nöbetler Racine skorlama sistemine göre puanlandı ve videoya kaydedildi. Fazlar arasına ara-faz seviyeleri eklenerek deney hayvanlarının nöbetlerinin daha iyi gözlemlenmesi ve puanlandırılması amaçlanmıştır.

Bulgular: Sonuçlara göre hem dişi hem de erkek epilepsi gruplarında önceki Racine skorlama sistemindeki analize göre anlamlı bir fark vardı.

Sonuç: Geliştirilen yöntemin önemi, hayvan modelinin tüm derecelerine ara seviyeler ekleyerek daha geçerli ve kullanışlı bir model belirlemektir.

Anahtar kelimeler: Tutuşma, Epilepsi modeli, Sıçanlar, Racine

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Enes AKYÜZ, Ph.D.

Yozgat Bozok University,
Faculty of Medicine Deanery,
Campus of Erdogan Akdag, Cemil
Cicek Street, Yozgat, TURKEY.

Telephone: +90535762 9979
E-mail: enesakuyuz25@gmail.com

Geliş tarihi / Received:

03.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:

17.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.763232

Introduction

Epilepsy is a neurological disease of the central nervous system that affects more than 100 million people worldwide. It is considered that epilepsy is resolved as a person has been seizure-free for at least 5 years with anti-seizure medication during the last 10 years (1). Epilepsy is also defined by at least two non-provoked (or reflex) seizures occurring for more than 24 hours or diagnosis of an epilepsy syndrome (2).

In order to develop antiepileptic drugs and to investigate the mechanism of epilepsy, animal experiments are performed due to inability of the conduction experiments in intact human brain. The predominant used chemical substance in animal experiments is pentylenetetrazol (PTZ) (3) and given systematically of it may lead to generalized seizures, and result in creating myoclonic contractions and finally generalized tonic-clonic seizures (4, 5).

According to the kindling model of epilepsy, repeated chemical stimulation to animals causes electro-physiological changes in local tissue. In animals, the amygdala is almost the same to the psychomotor epilepsy observed in humans in terms of kindled, EEG structure, behavior and response to drugs. In addition, this method has been used to investigate neuronal damage after epileptic seizures, because the histological changes observed in the brains tissues of epilepsy patients also occur in the brain regions of chemically kindled animals. Therefore, this protocol is useful to produce animal models of epilepsy appropriately (6).

Behavioral scoring is widely used to achieve seizure levels in different seizure models. Originally developed for the amygdala-kindling model, the Racine scale is widely used as a level measure in other models of experimental epileptic seizures (7). However, the Racine scale has always contradictions due to insufficient explanation of epileptic behaviors (8). It was showed that rats experiencing retention in other limbic regions may have different responses than those described in Racine system (9). Moreover, different density classification systems have been established for audiogenic seizures, indicating that the Racine scale is not suitable for other experimental models that do not rely on kindled (10). Experimental animals observed in the studies are scored according to these behaviors, but weakness of the model emerges as the deviation in the epileptic degrees of the animals increase.

In this study, it was aimed to have more competent observing and scoring in the seizures of experimental animals by placing intermediate-phase levels between the stages determined in the Racine scoring system. According to the results, it was determined that PTZ kindled model in the following periods needed intermediate degrees in the system.

Materials and Methods

Animals

Animals were cared in terms of the NIH Animal Care and Use Guide. All procedures applied on animals were approved by the Animal Ethics Committee of the university (ethics committee decision number: 2019/027). Additionally, whole observations and video recordings were performed under healthy conditions.

The experiment was performed using 280-350 g male/female Wistar albino rats obtained from the research center of university. The rats were placed in cages at controlled temperature ($24\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$), free access to water and food, and kept in a 12-hour light-dark cycle. The animals were randomly divided into two groups; male/female PTZ kindling epilepsy groups contained 7 rats each ($n=14$). The animals were administered 35 mg/kg of PTZ dissolved in 0.9% NaCl.

Pentylenetetrazol (PTZ) kindling epilepsy model

A GABA_A receptor antagonist pentylenetetrazol (PTZ) (P6500, Sigma, St. Louis, MO, USA) was dissolved in 0.9% saline and injected as intraperitoneal at a dose of 35 mg/kg. Injections were administered every two days for one month to kindle the model on the rat and behaviors of the rats were observed for 30 minutes individually to score according to the following system in terms of epileptic seizure scoring (11).

- Phase 0: No response to PTZ
- Phase 1: Continuous ear and facial twitching
- Phase 2: Myoclonic body jerks
- Phase 3: Clonic forelimb convulsions
- Phase 4: Tonic-clonic seizures
- Phase 5: Generalized tonic-clonic seizures
- Phase 6: Death.

50 mg/kg high dose PTZ was given to animals 1 week after the last PTZ injection to demonstrate improved seizure sensitivity in both female and male epilepsy groups. Animals with phase 4 or phase 5 were considered to be completely kindled.

Suggested Racine scoring system

After the problem of Racine scoring system was recognized, it was decided to develop a new system (Figure 1). Accordingly, significant differences in the behavior of animals during seizure were evaluated by the intermediate phases.

All new phases are listed as follows:

Phase 0: No response to PTZ,

Phase 0.5: Short-term twitching of the ear and face,

Phase 1: Long-term twitching of the ear and face,

Phase 1.5: Twitching from the ear and face to the body,

Phase 2: Short-term myoclonic reflexes in the body,
 Phase 2.5: Recurrent quick and severe myoclonic reflexes in the body,
 Phase 3: Short-term rearing-up on hind-legs,
 Phase 3.5: Severe rearing-up on hind-legs and transition to clonic seizure,
 Phase 4: Short-term tonic-clonic seizures and normalization,
 Phase 4.5: Long-term tonic-clonic seizures,
 Phase 5: Severe recurrent generalized tonic-clonic seizures,
 Phase 5.5: Prolonged generalized tonic-clonic seizures and unconsciousness
 Phase 6: Death

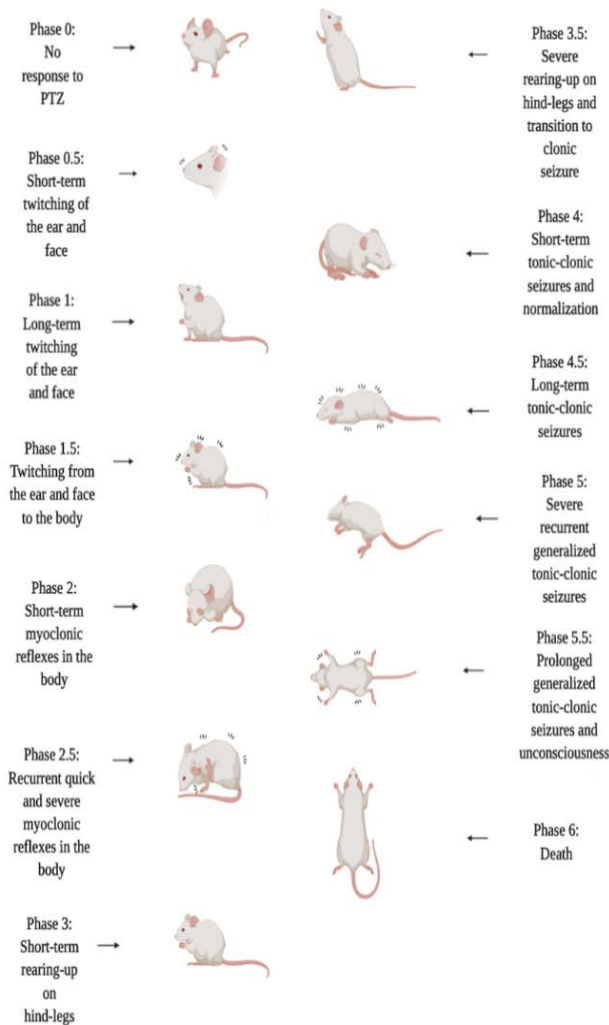


Figure 1. Suggested Racine scoring system. The behavior of animals is expressed both visually and textually. The process starting from Phase 0: No response to PTZ and completed with Phase 6: Death.

During the entire scoring, animals were recorded with a 30-minute video camera. Inter-phase scoring was also handled by a separate observer.

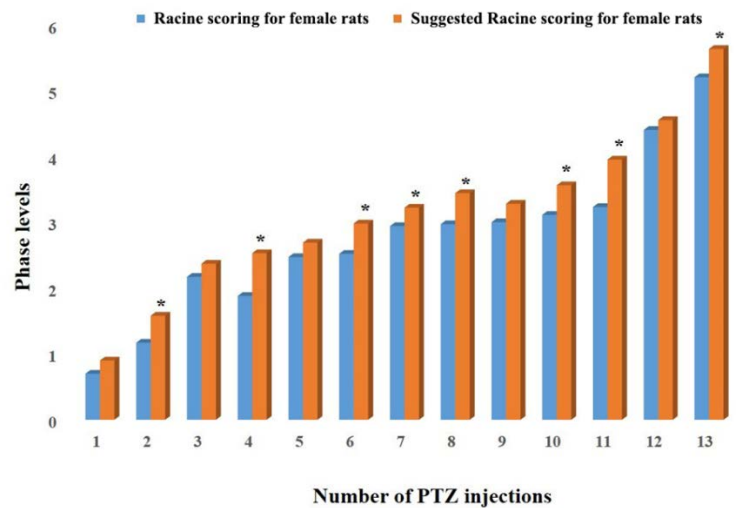


Figure 2. Racine scoring results of female rats with PTZ kindled model. The 13 numbers on the x-axis indicate the injection numbers, respectively, and the 0-6 range on the y-axis indicates the phase range. The mean phase value, which was 0.7 at the first injection, gradually reached up to 5.2 degrees. Suggested Racine scoring results of female rats with PTZ kindled model, the mean phase value, which was 0.9 at the first injection, gradually reached up to 5.63 degrees. *p values at 0.05 were accepted as statistically significant.

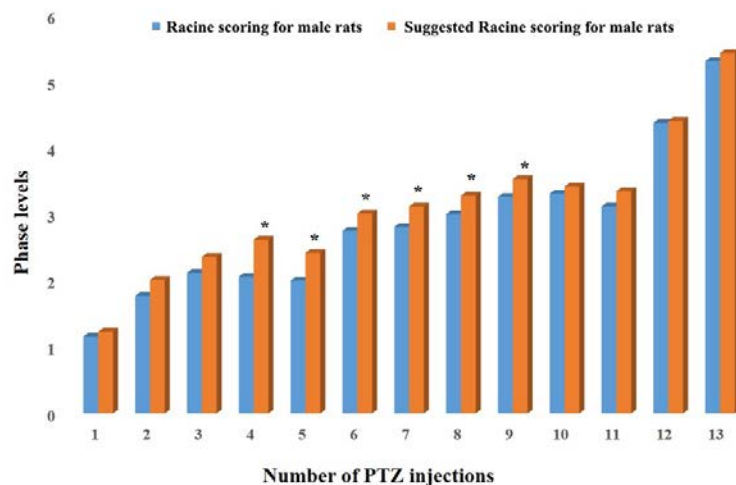


Figure 3. Racine scoring results of male rats with PTZ kindled model. The 13 numbers on the x-axis indicate the injection numbers, respectively, and the 0-6 range on the y-axis indicates the phase range. The mean phase value, which was 1.16 at the first injection, gradually reached up to 5.31 degrees. Suggested Racine scoring results of male rats with PTZ kindled model, mean phase value, which was 1.23 at the first injection, gradually reached up to 5.43 degrees. *p values at 0.05 were accepted as statistically significant.

Statistical Analysis

Standard deviation and standard mean values were calculated for the data, followed by a one-way analysis of variance (ANOVA), Mann-Whitney-U test statistical analyses, using the SPSS software. p values at 0.05 were treated as statistically significant.

Results

Racine scoring system according to PTZ kindling model

All seizures were scored after each intraperitoneal PTZ injection. Scoring of all animals was recorded according to the Racine scoring system. Afterwards, phase values were analyzed and data were obtained after 13 injections. Expected kindled seizure coded as phase 5 "generalized tonic-clonic seizures" were observed in almost all animals especially at the last dose. Kindling was observed to occur slowly as the number of injections increased. Racine scoring analysis was shown in Figure 2 for female rats and Figure 3 for male rats, respectively.

For female rats, phase 5 seizures were observed and the mean value of last injection score was 5.2 (± 0.47) while it was around 5.31 (± 0.58) in male rats. Mass weights were measured during the whole PTZ injection process and it was not significantly changed (data not shown).

Suggested scoring system via PTZ kindling model

All seizures explained above were scored after each intraperitoneal PTZ injection by a different observer. Scoring of all animals was recorded according to suggested Racine scoring system. Afterwards, phase values were analyzed and data were obtained after 13 injections. Expected kindled seizures coded as phase 5 "Severe recurrent generalized tonic-clonic seizures" and "Prolonged generalized tonic-clonic seizures and unconsciousness" were observed in almost all animals especially at the last dose (50 mg/kg). Comparative analysis of original Racine and suggested Racine scorings was shown in Figure 2 and 3 for female and male rats, respectively. For female rats, phase 5 seizures were observed and the mean value of last injection score was 5.63 (± 0.36) while it was around 5.43 (± 0.39) in male rats.

Discussion

The PTZ epilepsy model is one of the most prominent experimental epilepsy animal models that have been used frequently over the past two decades (11-13). Also, Racine scoring system is one of the mainly used methods to determine the degree of seizure in experimental epilepsy models. This scale, published by Racine in 1972, has not been revised, although it is currently used as a method for determining different seizure phases (14). Therefore, in this study, a current approach to Racine scoring system used with experimental epilepsy model is introduced.

Lüttjohan et al. introduced a new perspective (7) on the Racine scoring system in the PTZ epilepsy model. In this perspective, the first four stages remain the same while stage 5 and after are re-categorized [5a-6c]. In this categorization by using the same electroencephalographic (EEG) recordings, animal behaviors observed during seizures are shown in more details. In that new approach,

however, only the tonic-clonic seizure (Phase 4) and subsequent stages are elaborated while the previous stages are ignored (7). In 2019, another approach to the Racine scoring system was introduced in the epilepsy model created in mice by PTZ. In this approach, instead of the known Racine scoring system, a scale consisting of eight stages was designed (8). Both studies support the need to update the Racine scoring system. In the literature, there are few studies on the development of the Racine scale, especially the lack of the first four phases. In recent experiments, staging of tonic-clonic seizures is an indication that this scale needs a wider spectrum.

In our study the suggested new system, it was planned to design each phases of original Racine scoring system divided into two new phases. Accordingly, the behaviors observed in the epileptic levels of the animals were examined in more detail by placing intermediate phases. The fact that the phases identified by Racine are actually divided into two parts in terms of behaviors appeared in short and long term emphasizes the importance of this research. For example, ear and face twitching of animals is observed for a short time in some, while in others it is seen repeatedly for a long time. Here, taking note as phase 1 for both animals makes the validity of the model questionable. Similarly, for phase 2, some of the animals showed short-term and relatively calm myoclonic reflexes, while another animal showed severe myoclonic reflexes. In this case, instead of taking notes because exemplified animals both had phase 2, the score of 2 for the short-term and 2.5 for the long-term and severe ones were considered appropriate. Racine scoring of phase-3, in which animal rearing-up is considered, is a separate topic of discussion. Because some of the animals show too short-term exacerbation, while others out of the seizure, soon after the transition to phase 4 is very severe. Accordingly, it was determined that the shorter ones were suggested phase 3, the more severe ones were phase 3.5.

Racine scoring of phase-4 has two separate states. The first was proposed that animals had short-term tonic-clonic seizures and were immediately normalized (suggested phase 4), and the other was planned to be the normalization of animals after a long-term tonic-clonic seizure (suggested phase 4.5). Finally, it was essential that Racine scoring of phase-5 be determined as two separate phases. As the animals were normalized from severe recurrent generalized tonic-clonic seizures (suggested phase 5), seizures that lasted long and animals remained unconscious (approximately 30 min; status epilepticus mimic) were observed at phase 5.5. Animals that could not return to normal life ended in Racine scoring of phase-6. In the light of all these regulations, it was aimed to increase the reliability of Racine scoring in the studies conducted with PTZ model and to provide the results to be obtained with clear data.

Like the traditional Racine scoring system, this scoring system is valid only for kindling model of epilepsy. Behavior investigations and scoring systems are not using in epilepsy created with single dose chemical insult. Racine scoring and the main purpose of this scoring are to confirm animals with chronic epilepsy as a result of multiple injections of PTZ. In addition, the scoring system is valid for mice with PTZ model.

In summary, it could be concluded that original Racine scoring system is insufficient to scale behaviors observed in PTZ-induced epilepsy model. However, better scaling might be achieved by adding intermediate phases. Therefore, this new approach proposes a revision that includes intermediate phases that may detailed scale the PTZ model.

Acknowledgements

This study was supported by Yozgat Bozok University Scientific Research Projects (project number of 6602c-TF/19-299).

Ethical Approval:

The study was approved by the ethical committee of the Kayseri Erciyes University. (Ethics Committee Decision Number: 19/027, 13.02.2019).

References

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019; 393(10172):689-701.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-82.
3. Dhir A. Pentylene-tetrazol (PTZ) kindling model of epilepsy. *Curr Protoc Neurosci*. 2012; 58(1):9-37.
4. Marangoz C. Deneysel epilepsi modelleri. *OMÜ Tıp Dergisi*. 1997; 14:147-186.
5. da Silva LF, Pereira P, Elisabetsky E. A neuropharmacological analysis of PTZ-induced kindling in mice. *Gen Pharmacol*. 1998; 31(1): 47-50.
6. Shimada T, Yamagata K. Pentylene-tetrazole-Induced Kindling Mouse Model. *J Vis Exp*. 2018; 136:e56573.
7. Lüttjohann A, Fabene PF, van Luijtelaaar G. A revised Racine's scale for PTZ-induced seizures in rats. *Physiol Behav*. 2009; 98(5):579-86.
8. Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. PTZ-induced seizures in mice require a revised Racine scale. *Epilepsy Behav*. 2019; 95:51-55.
9. McIntyre DC, Poulter MO, Gilby K. Kindling: some old and some new. *Epilepsy Res*. 2002; 50(1-2):79-92.
10. Garcia-Cairasco N, Doretto MC, Prado RP, Jorge BPD, Terra VC, Oliveira JAC. New insights into behavioral evaluation of audiogenic seizures. A comparison of two ethological methods. *Behavioural brain research*. 1992; 48(1):49-56.
11. Van Erum J, Valkenburg F, Van Dam D, De Deyn PP. Pentylene-tetrazole-induced Seizure Susceptibility in the Tau58/4 Transgenic Mouse Model of Tauopathy. *Neuroscience*. 2020; 425:112-122.
12. Luszczki J, Wojcik-Cwikla J, Andres M, Czuczwar SJ. Pharmacological and Behavioral Characteristics of Interactions between Vigabatrin and Conventional Antiepileptic Drugs in Pentylene-tetrazole-Induced Seizures in Mice: An Isobolographic Analysis. *Neuropsychopharmacol*. 2005; 30: 958-973.
13. Bertonecello KT, Aguiar GPS, Oliveira JV, Siebel AM. Micronization potentiates curcumin's anti-seizure effect and brings an important advance in epilepsy treatment. *Sci Rep* 2018; 8: 2645.

14. Racine Ronald J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1972; 32(3): 281-294.

Malnütrisyonlu Çocukların Serbest Plazma Aminoasit Profili ve mTOR Protein Düzeyinin Araştırılması

An Analysis of Free Plasma Amino Acid Profile and mTOR Protein Level in Children with Malnutrition

Ahmet GÜZELÇİÇEK¹, Muhammed ŞEYHANLI¹, Ataman GÖNEL²,
İsmail KOYUNCU², Hüseyin GÜMÜŞ¹, Doğan KÖSE³

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Şanlıurfa, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.B.D., Şanlıurfa, Türkiye

3 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji AD, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Malnütrisyon bir ya da daha fazla besin öğesinin vücut dengesini bozacak şekilde yetersiz alınması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur. Etiyopatogenezin de beslenme problemleri, protein ve enerji eksikliği ve özellikle mammalian target of rapamycin (mTOR) proteini ve kan aminoasitleri ile ilgili eksiklikler mevcuttur. Bu çalışmada büyüme ve gelişme geriliği olan çocukların serbest plazma aminoasit profili ve mTOR protein düzeyinin araştırılmasını amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmamızda hastanemiz pediatri polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasında boy ve kilosu üç persantilin altında olan malnütrisyonlu 48 çocuk ve 47 sağlıklı kontrol arasında mTOR ve kan aminoasit düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Beslenmenin yetersizliğine bağlı olarak malnütrisyon olan çocuklarda mTOR ve aminoasit seviyelerinde düşüklük beklenmesine rağmen kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark bulunamadı.

Sonuç: Büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda bakılan mTOR ve aminoasit profili özel bir belirteç olarak kullanılamasa da bu alanda yapılacak birçok çalışmaya ışık tutabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, Beslenme, Aminoasit, mTOR

Abstract

Background: Malnutrition is a clinical case that stems from inadequate intake of one or more nutritional elements and results in an imbalance within the body. In its etiopathogenesis, feeding problems, protein and energy deficiency and particularly insufficiency of mTOR protein and blood amino acids are listed. In this study, we aimed to examine free plasma amino-acid profile and mTOR protein level in children with growth and developmental delay.

Materials and Methods: In our study, mTOR and blood amino acid levels were compared among 48 malnourished children aged 0-18 years who were admitted to our hospital's pediatric outpatient clinic and whose height and weight were below the three percentile and 47 healthy controls.

Results: The study were included 48 patients and 47 healthy children. Although mTOR and aminoacid levels were expected to be low in malnourished children, there was no significant difference between the control and patient groups.

Conclusion: Even though mTOR level and amino-acid profile, which are checked in children with growth and developmental delay, are not considered to be particular indicators, it is concluded that they can illuminate the pathway for further studies in this field.

Key words: Malnutrition, Nutrition, Amino acid, mTOR

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Ahmet GÜZELÇİÇEK
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.,
Osmanbey Kampüsü 63300 Haliliye
Şanlıurfa
Tel: +90 (0414) 344 44 44,
+90 552 9472003
Fax: +90 (414) 318 3209
e-mail: aguzelcicek@harran.edu.tr
tel:

Geliş tarihi / Received:
09.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:
19.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.767424

Giriş

Malnütrisyon bir ya da daha fazla besin öğesinin vücut dengesini bozacak şekilde yetersiz alınması sonucunda ortaya çıkan klinik bir tablodur (1).

Protein-enerji malnütrisyonu (PEM) dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu oluşturan gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde en önemli sağlık problemlerinden biridir; çocuklarda artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (2). PEM temelinde kronik hastalıklar yanında, ondan daha önemli olan, hızlı nüfus artışı, mevcut besin kaynaklarının toplumda eşit dağılımının olmayışı, gelir düzeyi düşüklüğü, yanlış beslenme alışkanlıkları gibi sosyal problemler de yatmaktadır (3). Çocuklardaki beslenme problemleri nedeniyle meydana gelen gelişim geriliğine bazen protein ve enerji eksikliği de eşlik edebilir. Çocuğun yaşına, diyetle enerjiye oranla proteinin miktar ve niteliğine, eksikliğin süresine ve derecesine göre birbirinden farklı klinik tablolar ortaya çıkar. Çocuklarda büyüme ve gelişmenin hızlı olması sebebiyle gereksinimin arttığı dönemlerde, enfeksiyon atakları ile kayıpların arttığı etkisi daha çok görülmektedir (4).

Memeli rapamisin hedefi (mammalian target of rapamycin; mTOR), bir serin treonin kinaz olup hücre büyüme ve çoğalmasının düzenlenmesinde rol oynar (5). Besin varlığında, TOR kinaz aktif hale gelir ve hücre büyümesine yol açan, hücre döngüsünün G1'den S fazına geçmesini kontrol eden proteinlerin transkripsiyonunun başlamasına neden olan mekanizmaların aktif hale gelmesini sağlar (6).

Çalışmamızda büyüme ve gelişme geriliği olan çocuklarda plazma serbest aminoasit düzeyi ve mTOR protein düzeyini inceleyerek, büyüme ve gelişme geriliğinin tanısı ve takibinde kullanılıp kullanılmayacağını saptamayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Hastanemiz pediatri polikliniğine başvuran 0-18 yaşta boy ve kilo persentil 3'ün altında olan 48 hasta ve yaşları benzer 47 kontrol olmak üzere toplam 95 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışma kontrollü, kesitsel olarak planlandı. Çalışma için etik kurulu onayı alındı (Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 09/11/2017 tarih ve 11nolu oturum 04 nolu karar) . Çalışmaya alınan çocukların velilerinden bilgilendirilmiş onam alındı.

LC-MS / MS ile Serumsuz Amino Asitlerin Ölçümü

Plazma aminoasit miktarı Jasemo marka kit protokolüne göre LC-MS/MS ile tespit edildi. Yeni bir tüpe 50 µl süpernatant eklenip üzerine 50 µl internal standart karışımı ve 700 µl Reaktif-1 ekleyerek 10 saniye vortekslandı. 4000 rpm 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen supernatan HPLC vialine aktararak LC-MS/MS (Shimadzu 8045, Japan) cihazında 27 aminoasit türü analiz edildi.

mTOR: Çalışılacak olan örnekler (Serum) en az 2 saat öncesinde oda sıcaklığına çıkarıldı. Kit Protokolüne göre

aşağıdaki iş şeması uygulandı.

Standart Hazırlama: Liyofilize halde olan standart (10 ng/mL stok) 10,000 g'de 1 dk santrifüj edildi ve üzerine 1ml Reference Sample & Standard Diluent eklenerek homojenizasyonu sağlandı ve yaklaşık 10 dk bekletildi.

Seri dilüsyon yöntemi ile standartlar hazırlanma: 7 adet temiz tüp yazılarak (5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.313, 0.156 0 ng/mL) 300µl Reference Sample & Standard Diluent eklendi. Stok solüsyonundan 300 µl alınarak ilk tüpe aktarıldı ve pipetaj yapılarak bir sonrakine aktarıldı. Bu şekilde (son tüp hariç-blank) son tüpe kadar devam edildi.

Biyotinlenmiş Deteksiyon çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre Biyotin solüsyonu 1: 100 oranında Biyotinlenmiş Seyreltici ile hazırlandı.

Konsantre HRP Konjugat çalışma solüsyonu hazırlama: Konsantre HRP Konjugat 1 :100 oranında HRP Konjugat Seyreltici ile hazırlandı.

Çalışma prosedürü

1. Playte 2 tekrar yıkandı.
2. 96 kuyucuklu playte 100 µl standart ve örnek olacak şekilde dikkatlice eklendi. 90 dk 37°C'de inkübe edildi. Playte 2 tekrar yıkandı.
3. Biyotinlenmiş deteksiyon çalışma solüsyonundan 100 µl eklenerek, yapışkan film ile kaplandı ve 60 dk 37°C'de inkübe edildi.
4. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30 ml konsantre wash+750 ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 3 tekrar yıkandı.
5. 100 µl HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklendi ve 30dk 37°C'de inkübe edildi.
6. Tüm kuyucuktaki sıvılar uzaklaştırıldı ve yaklaşık 350 µl olacak şekilde yıkama solüsyonu (30 ml konsantre wash+750 ml d H₂O) ile 1-2 dk arayla 5 tekrar yıkandı.
7. 90 µl TMB substrat eklenerek 15 dk 37°C'de inkübe edildi. (karanlık ortamda)
8. 50 µl stop solüsyonu eklenerek enzim aktivitesi durduruldu ve optik yoğunluğu (OD) 450nm okularak tespit edildi.

Assay range: 0.156-10ng/ml

Sensitivity: < 0.094 ng/ml

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 20,0 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişki pearson ve Kendall's korelasyon testleri ile ve gruplar arasındaki fark Student's t-test ile gerçekleştirildi. Nonparametrik test verileri için iki grup arasındaki değerlerin farkına Mann-Whitney U testi ile bakıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Bu çalışmaya malnütrisyonda 48 hasta ve 47 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 67.89±60.52 ay, kontrol grubunun yaş ortalaması 75.46±51.85 ay idi. Hasta grubunun boy ortalaması 99.08±31.39 cm, kontrol grubunun boy ortalaması 109.17±29.82 cm idi. Hasta grubunun kilo ortalaması 18.33±15.97 kg, kontrol grubunun kilo ortalaması 19.74±14.69 kg idi. Olguların mTOR protein düzeylerine bakıldığında hasta grubunda ortalama (4,90±1,90) kontrol grubu ortalama (4,67±1,51) değerine göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,558).

Olguların amino asit düzeylerine bakıldığında, hasta grubunun Arg düzeyi kontrol grubuna istatistiksel olarak düşük bulundu. Diğer amino asit parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p≥0,05) (Tablo 1,2).

Tablo 1. mTOR ve kan aminoasitler ortalama düzeyleri

	Grup	Ortalama	İstatistik (p)
Valin (Val)	Hasta	142,21±41,11	0,624
	Kontrol	147,15±55,49	
Lösin (Leu)	Hasta	129,16±39,05	0,957
	Kontrol	128,64±54,28	
İzöloşin (Ile)	Hasta	74,00±26,49	0,244
	Kontrol	67,00±31,38	
Fenilalanin(Phe)	Hasta	64,47±20,88	0,955
	Kontrol	64,80±34,74	
Tryptofan (Trp)	Hasta	57,73±21,80	0,574
	Kontrol	60,87±31,47	
Treonin (Thr)	Hasta	85,94±32,66	0,793
	Kontrol	88,12±46,69	
Metiyonin (Met)	Hasta	32,53±13,40	0,939
	Kontrol	32,29±16,21	
Lizin (Lys)	Hasta	152,57±60,25	0,874
	Kontrol	155,00±86,49	
Histidin (His)	Hasta	96,71±44,35	0,072
	Kontrol	80,26±43,79	
Glisin (Gly)	Hasta	135,39±110,96	0,514
	Kontrol	123,41±60,59	
Prolin (Pro)	Hasta	197,15±70,05	0,501
	Kontrol	186,81±78,88	
Arjinin (Arg)	Hasta	19,08±9,46	0,044
	Kontrol	22,82±8,36	
Sistein (Cys)	Hasta	1,28±1,05	0,220
	Kontrol	1,52±0,71	
Tirozin (Tyr)	Hasta	92,97±37,86	0,865
	Kontrol	94,42±44,4	
Glutamin (Gln)	Hasta	239,58±130,15	0,080
	Kontrol	295,67±174,40	
mTOR	Hasta	4,90±1,90	0,558
	Kontrol	4,67±1,51	

Tablo 2. mTOR proteini ile amino asit düzeyleri korelasyonu

	Val	Leu	Ile	Phe	Trp	Thr	Met	Lys	His	Gly	Pro	Arg	Cys	Tyr	Gln	
mTor	r	-.043	-.020	-.039	,004	,207	,203	-.056	,062	,204	-.027	,061	-.112	,046	,025	-.137
	p	,793	,901	,813	,981	,199	,209	,732	,705	,206	,869	,709	,490	,776	,877	,400

Ayrıca amino asit parametreleri hasta ve kontrol grubunda yaşa göre kabul görülen referans aralıklarıyla değerlendirildi.

Bu referans aralıklarına göre azalmış, normal ve artmış olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya göre yapılan karşılaştırmalarda, Val için bakıldığında hasta grubunda 17 olguda (%35,4) azalmıştı, 31 olguda (%64,6) normaldi. Kontrol grubunda ise 15 olguda (%31,9) azalmıştı, 32 olguda (%68,1) normaldi. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0,719).

Leu için bakıldığında hasta grubunda 1 olguda (%2,1) azalmıştı, 43 olguda (%89,6) normaldi, 4 olguda (%8,3) artmıştı. Kontrol grubunda ise 2 olguda (%4,3) azalmıştı, 42 olguda (%89,4) normaldi, 3 olguda (%6,4) artmıştı. Bu sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark yoktu (p=0,538).

Tartışma

Ağır beslenme yetersizliği önemli bir küresel sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Malnütrisyonda gelişmemiş ülkelerde çocukluk ölümlerine önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir (7). Malnütrisyonda ve beslenme problemlerinin hemen hemen tüm sistem ve organları doğrudan ya da dolaylı olarak etkilemesi ve günümüzde halen önemli bir sorun olması nedeniyle, büyüme ve gelişme üzerinde etkili olabilecek birtakım yeni parametreler ve belirteçler bulunabilir.

Plazma amino asitlerini hastalık riskini tanımlamak için metabolik bir alt grup olarak kullanma potansiyeli gösterilmiştir (8,9) ve düşük aminoasit seviyelerinin protein yetersiz beslenmeye bir belirteç olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, büyüme ve gelişme geriliği olan hastalarda aminoasit ve mTOR protein düzeylerini inceledik.

Şu ana kadar fazla araştırılmamış olmasına rağmen, yetersiz beslenme veya yetersiz protein alımının plazma serbest amino asit profillerini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (10-12).

Imaizumi ve ark. (13), Low-EAA'lı denekler ile protein enerji malnütrisyonda olan hastalarda aminoasit seviyelerinde düşüklük tespit etmişlerdir. Özellikle esansiyel amino asit seviyesi düşük olanların anemi, kardiyovasküler hastalık ve bulaşıcı hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermişler (13). Amino asitlerin ve özellikle esansiyel amino asitlerin düzeyi, kwashiorkorlularda düşük olarak bulunmuş ve bu daha önce kwashiorkorlularda gösterilen amino asitlerin metabolik akısındaki farklılıklar ile ilişkili olabilir (14, 15). Bu çalışmada vakaların amino asit düzeylerine bakıldığında; Arg, hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken, diğer amino asit düzeylerinde beklenenin aksine istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ancak Val, Trp, Tirozin, lys, Cys, Hys, treonin, glutamin aminoasit seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde düşük olduğu görüldü. Bunun, çalışmamızdaki vakaların nispeten daha stabil, polikliniğe ayaktan başvuran, genel durumları düşük

olmayan ve hafif malnütrisyonu olan vakalar olmasına bağladık. Bazı çalışmalar da persentil eğrilerini 3.persentilin altında olmasını malnütrisyonu belirlemek için yeterli görmemektedir. Lee JL ve ark. (16) ile Komai S ve ark. (17) vücut kitle İndeksi, albümin veya prealbümin gibi yetersiz beslenme için mevcut belirteçlerin aşırı açlığa kadar protein kalorili malnütrisyonu sahip bireylerin belirlenmesinde başarısız olduğu bildirilmektedir (16-17). Bütün bitkiler, proteinlerde yaygın olarak bulunan 20 tip amino asidi sentezleyebilse de hayvanların 9 temel amino asit almaları gerekir: histidin, izölösün, lösün, lisin, metiyonin, fenilalanin, treonin, triptofan ve gıda olarak valin. Bireyin fizyolojik ve patolojik koşullarına bağlı olarak, bu 9 amino aside ek olarak, vücut protein homeostazını korumak için arginin gerekebilir ve yarı esansiyel bir amino asit olarak adlandırılır. Yetersiz protein alımı, plazmada düşük konsantrasyonlarda esansiyel ve yarı esansiyel amino asitleri tetikleyebilir (11,12). Önemli konulardan biri, genellikle sağlıklı kişilerde plazmada mutlak konsantrasyonlara dayanan klinik referans aralıklarını pekiştirmektir (9). Referans aralıkları ile karşılaştırarak, belirli metabolitlerin konsantrasyonlarının düşük, normal veya yüksek olduğu teşhis edilebilir. Bu çalışmada Val, Trp, Tirozin, lys, Cys, Hys, treonin, glutamin aminoasit seviyelerinde kontrol grubuna göre görece düşük iken, arginin anlamlı olarak düşük bulundu. Muhtemelen vakaların malnütrisyon süresi uzadığında plazma amino asit seviyelerinde daha yaygın ve daha ciddi düşüklük tespit edilecektir. Metionin, fenilalanin ve lösün normal, prolin, histidin, izölösün, glisin ise yüksek görüldü. Bu aminoasitlerin daha yüksek olarak tespit edilmiş olması, muhtemelen daha iyi beslenme durumunu yansıtmaz, ancak kronik metabolik düzensizlikleri gösterebilir.

Lösün ve esansiyel amino asitlerin plazmada önemi iyi bildirilmiştir ve lösün, öncelikle Rapamisinin Memeli Hedefi (mTOR) sinyal yolunu aktive ederek protein sentezini uyarmaktadır. Kas protein sentezinin uyarılması temel olarak esansiyel amino asitlere bağlıdır, çünkü sadece esansiyel amino asitler alındığında net protein sentezi vardır (18). Kas proteini sentezi, esansiyel olmayan amino asitler toplam bir amino asit karışımından çıkarıldığında benzer şekilde uyarılır (18). Lösünle zenginleştirilmiş esansiyel bir amino asit besin çözeltisinin yutulması, insan iskelet kası içindeki mTOR sinyal yolunu ve protein sentezini hızla aktive eder (19). Ayrıca, egzersiz sonrası lösüne zenginleştirilmiş besinler alındığında, mTOR sinyalleri ve kas protein sentezi artırılır (20-22). Bu çalışmadaki olguların mTOR protein düzeylerine bakıldığında hasta grubu kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Bunun plazma serbest amino asit seviyelerinde ciddi bir değişim olmamasından ve lösün düzeyinin normal olarak bulunmasından kaynaklandığını düşündük.

Son zamanlarda, biriken kanıtlar, plazma serbest amino asit konsantrasyonlarının; dallı zincirli amino asitlerin ve

aromatik amino asitlerin yükselmeleri, visceral obezite (23), insülin direnci (24-26) ve gelecekteki diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi gibi aşırı beslenmeden kaynaklanan sonuçlarla ilişkilendirmiştir (27-29). Yetersiz protein alımı nedeniyle plazmada esansiyel ve yarı esansiyel amino asit konsantrasyonlarındaki azalma, protein yetersiz beslenmesinin başlattığı klinik sorunları tetikleyebilir ve dolayısıyla serbest plazma amino asitleri yetersiz beslenme ve hastalık riskleri açısından bir kişinin sağlığı için potansiyel bir belirteçtir.

Bu çalışmadaki kısıtlamalardan ilki, metabolit değişikliklerinin spesifik fizyolojik süreçlerle ilişkisinin tespit edilememesidir. Normal bazal koşullarda, bir metabolit değişikliği belirli bir fizyolojik durumu gösterebilir, ancak malnütrisyonlu çocuklarda metabolik olarak bozulmuş bir popülasyonda farklı bir marker ile de ilişkilendirilebilir. İkinci olarak, incelenen hastaların yedikleri son yemekle ilgili olarak kan alımlarının zamanlaması hakkında belirli veriler yoktu ve bu da metabolik profillere değişkenlik katabilir. Ayrıca, daha uzun bir takip süresine sahip olmak, metabolik değişikliklerin süresinin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Son olarak, bu çalışmada malnütrisyon sınıflaması yapılamadığından değerlendirme sınırlı olacaktır. Ağır derecede malnütre olan olguların sonuçları anlamlı iken hafif ve komplike olmayan çocukların metabolik profili, kontrol grubuna benzer olabilir.

Sonuç olarak, plazma amino asit konsantrasyonlarını belirli fizyolojik ve hastalık durumları için belirteçler olarak kullanılabilir. Düşük aminoasit seviyelerinin protein yetersiz beslenmesinde erken bir belirteç olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Yetersiz beslenme, metabolitlerdeki değişiklikler ve fizyolojik sonuçlarla ilgili yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Kötü beslenmeyi, amino asitlerdeki azalmayı ve fizyolojik sonuçları ilişkilendirmek için yapılacak ileri araştırmalar, olumsuz sonuçları önlemek veya düzeltmek için erken beslenme müdahalelerinin yapılmasını önemli kılacaktır.

Etik Onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (09/11/2017 tarih ve 11nolu oturum 04 nolu karar).




Kaynaklar

1. Organization WH. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: part 2: measurement. 2010.
2. Gómez F, Galvan RR, Frenk S, Muñoz JC, Chávez R, Vazquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. 1956. Bulletin of the World Health Organization. 2000;78(10):1275.
3. Mishra S, Bastola S, Jha B. Biochemical nutritional indicators in children with protein energy malnutrition attending Kanti Children Hospital, Kathmandu, Nepal. Kathmandu University Medical Journal. 2009;7(2):129-34.
4. Arıkan D, Alp H. Erzurum il merkezindeki sağlık ocaklarına kayıtlı 0-24 aylık çocuklarda beslenme durumu, malnütrisyon prevalansı ve onu etkileyen faktörler: doktora tezi: Atatürk Üniversitesi; 1995.
5. Lafyatis R. Targeting fibrosis in systemic sclerosis. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug

- Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders). 2006;6(4):395-400.
6. Klionsky DJ. The molecular machinery of autophagy: unanswered questions. *Journal of cell science*. 2005;118(1):7-18.
 7. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, De Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The lancet*. 2013;382(9890):427-51.
 8. Noguchi Y, Zhang Q-W, Sugimoto T, Furuhashi Y, Sakai R, Mori M, et al. Network analysis of plasma and tissue amino acids and the generation of an amino index for potential diagnostic use. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(2):513S-9S.
 9. Borges A, J Saavedra M, Simoes M. Insights on antimicrobial resistance, biofilms and the use of phytochemicals as new antimicrobial agents. *Current medicinal chemistry*. 2015;22(21):2590-614.
 10. Polge A, Bancel E, Strubel HBD, Peray SPP, Carlet C, DE Bornier BM. Plasma amino acid concentrations in elderly patients with protein energy malnutrition. *Age and ageing*. 1997;26(6):457-62.
 11. Fujita Y, Yoshimura Y, Inoue G. Effect of low-protein diets on free amino acids in plasma of young men: effect of protein quality with maintenance or excess energy intake. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 1978;24(3):297-309.
 12. Fujita Y, Yamamoto T, Rikimaru T, Inoue G. Effect of low protein diets on free amino acids in plasma of young men: effect of wheat gluten diet. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 1979;25(5):427-39.
 13. Yamakado M. "AminoIndex Technology" for Lifestyle-related Disease Risk Screening. *Ningen Dock International*. 2018;5(1):3-14.
 14. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein kinetic differences between children with edematous and nonedematous severe childhood undernutrition in the fed and postabsorptive states. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(4):792-800.
 15. Manary MJ, Broadhead RL, Yarasheski KE. Whole-body protein kinetics in marasmus and kwashiorkor during acute infection. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(6):1205-9.
 16. Lee JL, Oh ES, Lee RW, Finucane TE. Serum albumin and prealbumin in calorically restricted, nondiseased individuals: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2015;128(9):1023. e1-e22.
 17. Komai S, Watanabe Y, Fujiwara Y, Kim H, Eda Hiro A, Kawai H, et al. Association between the nutritional status and the severity of sarcopenia among community-dwelling elderly Japanese people. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi Japanese Journal of Geriatrics*. 2016;53(4):387-95.
 18. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(2):250-8.
 19. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mTOR signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008;11(3):222.
 20. Dreyer HC, Drummond MJ, Pennings B, Fujita S, Glynn EL, Chinkes DL, et al. Leucine-enriched essential amino acid and carbohydrate ingestion following resistance exercise enhances mTOR signaling and protein synthesis in human muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2008;294(2):E392-E400.
 21. Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(1):16-23.
 22. Kim H, Suzuki T, Saito K, Kojima N, Hosoi E, Yoshida H. Long-term effects of exercise and amino acid supplementation on muscle mass, physical function and falls in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A 4-year follow-up study. *Geriatrics & gerontology international*. 2016;16(2):175-81.
 23. Yamakado M, Tanaka T, Nagao K, Ishizaka Y, Mitushima T, Tani M, et al. Plasma amino acid profile is associated with visceral fat accumulation in obese Japanese subjects. *Clinical Obesity*. 2012;2(1-2):29-40.
 24. Tai E, Tan M, Stevens R, Low Y, Muehlbauer M, Goh D, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*. 2010;53(4):757-67.
 25. Würtz P, Mäkinen V-P, Soininen P, Kangas AJ, Tukiainen T, Kettunen J, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*. 2012;61(6):1372-80.
 26. Nakamura H, Jinzu H, Nagao K, Noguchi Y, Shimba N, Miyano H, et al. Plasma amino acid profiles are associated with insulin, C-peptide and adiponectin levels in type 2 diabetic patients. *Nutrition & diabetes*. 2014;4(9):e133-e.
 27. Wang TJ, Larson MG, Vasan RS, Cheng S, Rhee EP, McCabe E, et al. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature medicine*. 2011;17(4):448-53.
 28. Yamakado M, Nagao K, Imaizumi A, Tani M, Toda A, Tanaka T, et al. Plasma free amino acid profiles predict four-year risk of developing diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia, and hypertension in Japanese population. *Scientific reports*. 2015;5:11918.
 29. Nagao K, Yamakado M. The role of amino acid profiles in diabetes risk assessment. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016;19(5):328-35.

Audiometric and Radiological Evaluation of Patients with Single-Sided Sensorineural Hearing Loss; Single Center Experience

Tek Taraflı Sensorinöral İşitme Kayıplı Hastaların Odyolojik ve Radyolojik Olarak Değerlendirilmesi; Tek Merkez Deneyimi

Ahmet YÜKKALDIRAN¹ , İmran ŞAN² , Servet ERDEMES³ 

1 Department of Otorhinolaryngology, Sanliurfa Training and Research Hospital, Şanlıurfa, Turkey

2 Department of Otorhinolaryngology, Sanliurfa Meydan Hospital, Şanlıurfa, Turkey

3 Department of Otorhinolaryngology, Siverek State Hospital, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Background: In this study, It was aimed to make audiological and radiological evaluations of patients in the pediatric age group with unilateral sensorineural hearing loss, to reveal the degree of hearing loss, frequency of inner ear anomalies and the 8th cranial nerve anomaly according to age groups.

Materials and Methods: Forty-four pediatric patients who applied to Harran University Medical Faculty Otorhinolaryngology outpatient clinic between June 2014 and June 2015 and diagnosed with unilateral sensorineural hearing loss were included in the study. Patient's age, gender, lateralization of hearing loss, otoscopic examination findings, tympanometric and audiological findings, and radiological inner ear pathologies were evaluated.

Results: Nineteen patients were female (43.2%) and 25 were male (56.8%). The age range was between 0 to 16 years. The mean age of male patients was 9.88 years, while the mean age of female patients was 9.84 years. Twenty (45.5%) of the patients had sensorineural hearing loss in the right ear and 24 (54.5%) in the left ear. In the patients audiometric examination, 2 (4.5%) patients had unilateral moderate; five patients had (11.4%) unilateral moderate-severe, 11 (25%) patients had unilateral severe, and 26 (59.1%) patients had unilateral profound sensorineural hearing loss. In the radiological examinations, 33 (75%) patients had no pathological findings, while 11 (25%) patients had internal ear pathology. Four patients (9.1%) had bilateral internal inner ear pathology, 4 (9.1%) had a right inner ear, and 3 (6.8%) had left inner ear pathology.

Conclusions: Audiological and radiological imaging should be performed in patients with unilateral sensorineural hearing loss. High resolution computed tomography, and magnetic resonance imaging should be performed for the possible presence of an inner ear anomaly and evaluation of the 8th cranial nerve.

Key Words: Hearing loss, Sensorineural, Inner ear anomalie, Imaging findings

Öz.

Amaç: Bu çalışmada tek taraflı sensorinöral işitme kaybı saptanan pediatrik yaş grubundaki hastaların; odyolojik ve radyolojik değerlendirmelerinin yapılması, elde edilen veriler sonucunda yaş gruplarına göre işitme kaybının derecesi, iç kulak anomalisi sıklığı ve 8.kranial sinirin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Haziran 2014 - Haziran 2015 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğinde tek taraflı sensorinöral işitme kaybı tanısı konulan 44 çocuk hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, işitme kaybının lateralizasyonu, otoskopik muayene bulguları, timpanometrik inceleme bulguları, odyolojik bulguları ve radyolojik iç kulak patolojileri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 19'u kız (%43.2), 25'i erkek (%56.8) idi. Yaş aralığı 0-16 yıl aralığındaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 9.88 yıl, kız hastaların yaş ortalaması ise 9.84 yıl olarak saptandı. Hastaların 20'sinde (%45.5) sağ kulakta, 24'ünde (%54.5) ise sol kulağında sensorinöral işitme kaybı mevcuttu. Hastaların odyometrik incelemelerinde 2'sinde (%4.5) tek taraflı orta, 5'inde (%11.4) tek taraflı orta-ileri, 11'inde (%25) tek taraflı ileri, 26'sında (%59.1) tek taraflı çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybı tespit edildi. Hastaların görüntülemeleri incelendiğinde; 33 (%75) hasta normal, 11 (%25) hasta iç kulak patolojisine sahipti. 4 hastada (%9.1) bilateral iç kulak patolojisi, 4 hastada (%9.1) sağ iç kulak ve 3 hastada (%6.8) sol iç kulak patolojisi tespit edildi.

Sonuç: Tek taraflı sensorinöral işitme kaybı tanılı hastalarda odyolojik ve radyolojik görüntüleme yapılmalıdır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile iç kulak anomalisinin varlığı ve 8.kranial sinirin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: İşitme kaybı, Sensorinöral, İç kulak anomalisi, Görüntüleme bulguları

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Ahmet YÜKKALDIRAN

Department of Otorhinolaryngology,
Sanliurfa Training and Research
Hospital
Sanliurfa, Turkey..

Telephone: +905078458862,
E-mail: ayukkaldiran@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
30.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:
18.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.745689

*This study was presented as Oral
Presentation: 37th Turkish National
Otorhinolaryngology Head and Neck
Surgery Congress, 28 October-1
November 2015, Antalya*

*This study was produced from Ahmet
Yükkaldıran's Specialization Thesis
in Medicine.*

Introduction

Hearing loss and deafness are conventional it was defined and measured as a result of the hearing tests (1). Sensorineural hearing loss (SNHL) is a permanent hearing loss. Permanent hearing loss prevalence has been reported as 1.2 to 1.86 per 1000 live births, and this is the most common sensory disorder in childhood (1). Unilateral hearing loss is defined as the presence of 20 dB or more hearing loss in the ear while the hearing is normal on the opposite side. Bilateral hearing loss defines the presence of hearing loss for both ears (2). There are various classifications related to hearing loss made according to etiological causes, type of hearing loss, and side/sides of hearing loss. Perinatal infections, structural anomalies, genetic disorders are listed among the causes of congenital hearing loss. Structural anomalies and internal ear abnormalities can be easily detected in 30-40% of patients with hearing loss by high resolution computed tomography (HRCT) (3). This study aimed to determine the degree of hearing loss, lateralization, and the detection and frequency of inner ear anomalies in pediatric patients with unilateral SNHL.

Materials and Methods

Forty-four pediatric patients who applied to Harran University Medical Faculty Otorhinolaryngology outpatient clinic between June 2014 and June 2015 with unilateral SNHL were included in the study. Study approval was obtained from the ethics committee of Harran University School of Medicine (12.12.2014 dated and 12 numbered session 07 numbered decision). Patients who had a parotid infection, head trauma, sudden hearing loss, neonatal period risk factors, noise exposure, meningitis, systemic disease, and meniere disease were excluded. All cases were evaluated with a detailed neuro-otologic examination, audiometric tests, and HRCT and magnetic resonance imaging (MRI). The patients' hearing loss level was determined by pure tone audiometry and auditory brainstem behavior (ABR) tests. Hearing loss levels were determined by Clark classification with audiological test results. With Clark classification, the level of hearing loss between 16 -25 dB HL was classified as slight, those with 26-40 dB HL were classified as mild, and 41-55 dB HL were moderate, while 56 -70 dB HL were moderately severe, 71- 90 dB HL were severe, and > 90 dB HL were classified as profound hearing loss (4). The inner ear structures are evaluated anatomically and morphologically and the determined inner ear anomalies are grouped by using Sennaroğlu classification (5). Accordingly, cochlear malformations were classified according to the following headings; Michel deformity, cochlear aplasia, common cavity deformity, incomplete partition-type I (IP-I), cochlear hypoplasia and incomplete partition type II (IP-II) (Mondini deformity). Vestibular malformations were classified as Michel deformity, dilated vestibule, ves-

tibule hypoplasia, vestibule aplasia, common cavity deformity. Semicircular duct anomalies were classified as semicircular canal hypoplasia, aplasia, dilatation. Internal acoustic canal anomalies were classified as narrow, wide and aplasic internal acoustic channels. Vestibular and cochlear aquaducts were defined as wide or normal. The frequency of each detected anomaly was calculated.

Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21 Inc. Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. To analyze data, descriptive analysis (frequency and percentage) and mean±standard deviation were chosen.

Results

Forty-four pediatric patients with SNHL were included in the study. Table-1 shows the demographic characteristics, physical examination, and tympanometry test findings of the patients. Of forty-four patients, 19 were female (43.2%), and 25 were male (56.8%). The age range was between 0 to 16 years. The mean age of male patients was 9.88 years, while it was 9.84 years for female patients. Twenty (45.5%) of the patients had SNHL in the right ear and 24 (54.5%) in the left ear. In the otoscopic examination of the right ear of patients, 37 (84.1%) patients were evaluated as natural, 4 (9.1%) patients had opaque right tympanic membrane, and 3 (6.8%) patient's right tympanic membrane was retracted. In the otoscopic examination of the left ear of patients, 33 (75%) patients were evaluated as natural, 8 (18.2%) patients had opaque left tympanic membrane and 3 (6.8%) patient's left tympanic membrane was retracted. In the 226 Hz tympanogram test, 37 (84.1%) patients were type-A, 4 (9.1%) patients were type-B, and 3 (6.8%) patients were type-C for the right ear. 33 (75%) patients were type-A, 8 (18.2%) were type-B, and 3 (6.8%) were type-C for the left ear. The degree of hearing loss in patients audiological evaluation results were as follows; 2 (4.5%) patients had unilateral moderate SNHL, 5 (11.4%) patients had unilateral moderate-severe SNHL, 11 (25%) patients had unilateral severe SNHL and 26 (59.1%) patients had unilateral profound SNHL (Table 2). When HRCT and MRI examinations of the patients were examined, 33 (75%) patients had normal findings, while 11 (25%) patients had internal ear pathology (Table 3). Four patients (9.1%) had bilateral internal inner ear pathology, 4 (9.1%) had a right inner ear, and 3 (6.8%) had left inner ear pathology. In the evaluation of inner ear pathology type, 1 (2.3%) patient had cochlear hypoplasia. The patient with cochlear hypoplasia had a small, rudimentary cochlea (Figure-1). The vestibule and semicircular canals were normal. Four patients (9.1%) had Mondini malformation (Figure-2), 2 (4.5%) patients had an IP-I anomaly in the cochlea (Figure-3). It was seen that patients with a Mondini malformation had a cochlea with an incomplete 1.5-time turn.

Table 1. Demographic, physical examination, tympanometry test findings of the patients

		n(%)	
Age (Mean±Sd)	Male	9.88±5.60	
	Female	9.84±5.81	
Gender	Male	25 (56.8%)	
	Female	19 (43.2%)	
Otoscope examination findings	Right Ear	Natural	37 (84.1%)
		Retracted	3 (6.8%)
		Opaque	4 (9.1%)
	Left Ear	Natural	33 (75%)
		Retracted	3 (6.8%)
		Opaque	8 (18.2%)
Tympanometry test findings	Right Ear	Type- A	37 (84.1%)
		Type- B	4 (9.1%)
		Type- C	3 (6.8%)
	Left Ear	Type- A	33 (75%)
		Type- B	8 (18.2%)
		Type- C	3 (6.8%)

cochlea was cystic, modiolus, and cribriform area were not present. Vestibular was observed in a wide and cystic structure. Four (9.1%) patients had either the vestibular, semi-circular canal, internal acoustic canal or vestibular aquaduct anomalies.

Table 2. The degree of hearing loss in patients audiological evaluation results

	The degree of hearing loss
Unilateral moderate sensorineural hearing loss	2 (4.5%)
Unilateral moderate-severe sensorineural hearing loss	5 (11.4%)
Unilateral severe sensorineural hearing loss	11 (25%)
Unilateral profound sensorineural hearing loss	26 (59.1%)
Total	44 (100%)

Table 3. Radiological imaging findings of patients

	Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging findings
Natural	33 (75%)
Cochlear hypoplasia	1 (2.3%)
Mondini malformation	4 (9.1%)
Incomplete partition type-I	2 (4.5%)
Left internal acoustic canal dilatation	1(2.3%)
Bilateral wide vestibular aquaduct	2 (4.5%)
Right internal acoustic duct narrowing and the 8th cranial nerve aplasia	1 (2.3%)
Total	44 (100%)

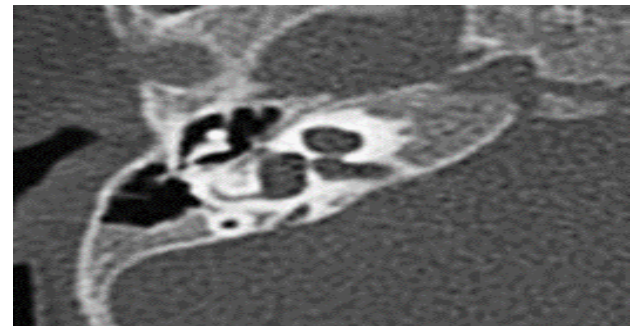


Figure 2. The appearance of mondini malformation in Temporal HRCT

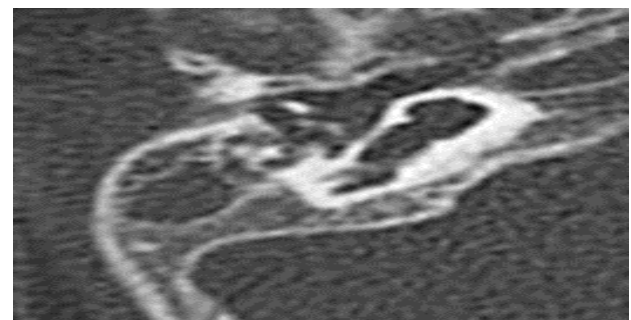


Figure 3. The appearance of incomplete partition Type-I in Temporal HRCT

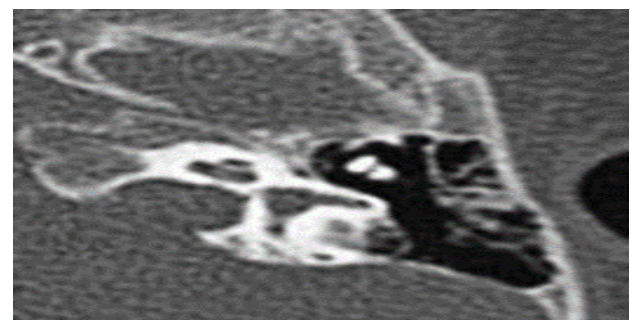


Figure 4. Internal acoustic dilatation in the temporal HRCT

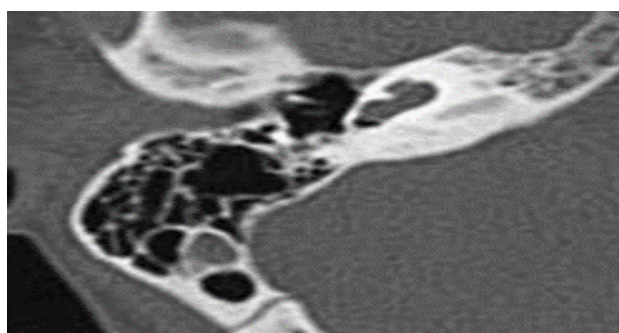


Figure 1. The appearance of cochlear hypoplasia in the temporal HRCT

There was a cystic apex associated with middle and apical folds. Vestibular dilatation and vestibular aquaduct expansion were observed. Two patients with bilateral Mondini malformation also had bilateral internal acoustic canal dilatation. In patients with unilateral Mondini malformation, wide internal acoustic canal pathology was not observed. Two patients had IP-I anomalies. In these patients, the

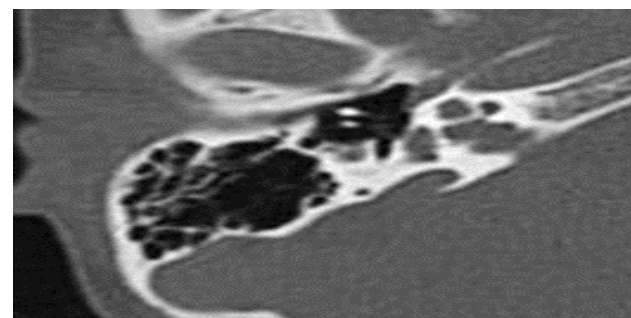


Figure 5. Wide vestibular aquaduct appearance in Temporal HRCT

Left internal acoustic canal dilatation was present in 1 (2.3%) (Figure-4) of these 4 (9.1%) patients, bilateral wide vestibular aqueduct (GVA) was present in 2 (4.5%) patients (Figure-5), right internal acoustic duct narrowing and the 8th cranial nerve aplasia were present in 1 (% 2.3) patient.

Discussion

Unilateral hearing loss is defined as the presence of 20 dB or more hearing loss in the ear while the opposite ear has normal hearing. Unilateral hearing loss has various descriptions in different studies in the literature; therefore, the data about its frequency is variable. However, the incidence of unilateral hearing loss was between 0.19-2/1000 in the newborn period and 3-5/1000 in the school period (6-8). In the study of Yelverton et al. (7) the incidence of unilateral hearing loss was reported as 0.5 in 1000 individuals. Unilateral hearing loss cannot be expressed by the child in early childhood and often do not cause a complaint because families cannot recognize this problem. Therefore, the possibility of treatment in the early period is eliminated. When the families of these children are questioned, parents generally state that the child's school success is low and mention problems such as balance pathologies, difficulty in distinguishing between speech in noisy environments.

In the study of Song et al. (3) conducted on 322 patients, ten patients (3.1%) had mild hearing loss, 39 patients (12.1%) revealed moderate hearing loss, 29 patients (9%) had severe hearing loss ve 244 patients (75.8%) had profound hearing loss. In the study of Stadio et al. (9) conducted on 154 children, unilateral profound SNHL was reported in 4 patient and unilateral moderate SNHL was reported in 3 patients. In the study of Niu et al. (10) conducted on 75 patients, 1 patiente had mild unilateral hearing loss, 35 patients had moderate unilateral hearing loss, 32 patients had severe unilateral hearing loss, 6 patientes had profound unilateral hearing loss, 1 patient undetermined unilateral hearing loss.

In our study, 26 (59.1%) of 44 cases had unilateral profound, 11 (25%) patients had unilateral severe, 5 (11.4%) patients had unilateral moderate-severe, and 2 (4.5%) patients had unilateral moderate SNHL. Children with unilateral hearing loss should be investigated in various aspects. Unilateral hearing loss may be congenital or acquired due to many different causes. It is not always possible to reach the etiology. However, in addition to genetic evaluation, it is recommended to investigate the viral infections, to evaluate the other systems regarding various syndromes that might cause hearing loss and to perform a radiological evaluation for the inner ear and other anomalies. Any level of lesions can cause unilateral SNHL in the auditory pathway from the cochlea to the central nervous system. The

lesion is most often in the cochlea, especially in the sensory epithelium and hairy cells. Less often seen localizations are spiral ganglion or higher levels. Identifying the localization of the lesion is very important in terms of prognosis and treatment (11). Most of the inner ear anomalies occur as a result of the cessation of development in the first trimester of pregnancy. This condition may be caused due to a genetic error or exposure to a teratogenic factor during embryogenesis of the inner ear. Early diagnosis and appropriate rehabilitation are very important for normal speech and language development (12). The inner ear is a complex organ composed of two intertwined structures called bone labyrinths and membranous labyrinths. In approximately 20% of cases with SNHL, rarely seen inner ear bone labyrinth anomalies can be observed (13). However, 80% of patients have hearing loss secondary to pathologies in the membranous labyrinth of pathologies at the cellular level, while the inner ear bone labyrinth structure is normal. No radiological findings can be detected in patients with hearing loss secondary to cellular pathology. As with all hearing losses, it is controversial which method should be chosen as the first choice in the radiological evaluation of unilateral hearing loss. In particular, in recent years, imaging modalities such as HRCT and MRI with increasing sensitivity can provide data to the clinician that cannot be reached in any other examinations. HRCT provides superior information about bone defects in the temporal bone and is actually the first recommended imaging modality and MRI provides superior information in demonstrating especially the 8th cranial nerve anomalies. An early detectable anomaly in the inner ear and cerebellopontine corner tumors can be seen together with unilateral hearing loss. Unilateral SNHL should be considered as an entity different from bilateral hearing loss, and imaging methods should be used to eliminate the suspicion of a mass lesion (3).

In the studies of Haffey et al. (6) and Simons et al. (14) it was reported that 33% to 35% of cases with unilateral SNHL had positive findings in HRCT. In our study, the rate of positive findings in HRCT was 25% in 44 cases. In the study of Kaya et al. (15) conducted on 1516 ears; reported that 89.29% of the ears had cochleovestibular, 2.5% vestibular, 0.14% semicircular canal, 0.77% internal acoustic canal, 1.1% cranial nevre malformation. In their study, Aldhafeeri and alsonasi (16) detected an iner ear anomaly in 24 patients. They reported GVA in 8 (33.3%) patients, mon-dini malformation in 7 (29.1%), semicircular canal dysplasia in 8 (33.3%) patients, and cochlear hypoplasia in 1 (4.1%) patient. In a study by Song et al. (3) which included 322 patients with unilateral SNHL, 93 patients were found to have inner ear anomaly after an HRCT scan (28.9%). When 93 inner ear anomalies are examined, 49 (52.7%) cases showed a cochleovestibular anomaly, 27 (29%) patients were found to have isolated vestibular anomaly, 17

(18.3%) patients had an anomaly of vestibular or cochlear aquaducts. Of the 49 cochleovestibular anomaly patients, IP-II was the most common type (28 of 49), followed by IP-I (10 of 49). Fifteen of 19 unilateral IP-II and 5 of 9 bilateral IP-II cases were combined with EVAS. In the study of Tuzcu et al. (17) among 54 patients who were diagnosed with SNHL, 15 (27.8%) cases were found to have internal ear anomalies after MRI and HRCT imagings. Seven of the cases (46%) had Mondini deformity, 5 (33%) had isolated GVA, 1 (7%) had Michel aplasia, 1 (7%) had cochlear aplasia, and 1 (7%) had joint cavity anomaly.

In our study, cochlear hypoplasia was present in one patient (2.3%), Mondini malformation was present in 4 patients (incomplete partition type-II) (9.1%), IP-I anomaly was present (4.5%) in two patients and other internal ear anomalies accompanied with normal cochlea (9.1%) were present in 4 patients. Mondini malformation was bilateral in 2 patients and was seen only in the right ear in 2 patients. IP-I anomaly in 2 patients was present only in their right ears. Cochlear hypoplasia was also present in the right ear. Other inner ear anomalies accompanying normal cochlea were present in 4 (9.1%) patients. Left internal acoustic canal dilatation was present in 1 (2.3%) of these 4 (9.1%) patients, while bilateral GVA was present in 2 (4.5%) patients, right internal acoustic duct narrowing and the 8th cranial nerve aplasia was present in 1 (2.3%) patient. According to Bamiou et al. (18) HRCT in children with unilateral SNHL has been shown to be useful in demonstrating bilateral ear pathology. According to Uweira et al. (19) it was observed that new-onset hearing loss in the functioning ear was 10.6% in a 12-week follow-up. Marcus et al. (20) reported that 25 patients with unilateral hearing loss had also developed a hearing loss in the intact ear detected with HRCT findings.

In our study, including 44 patients with unilateral SNHL, 11 patients (25%) had an inner ear pathology on the HRCT scans. In 4 (9.1%) of 11 (25%) pediatric patients with internal ear pathology, internal ear anomalies were also detected in the intact ear.

Conclusion

Audiometric and radiological imaging should be performed in pediatric patients who are diagnosed with unilateral SNHL. Intrauterine anomalies and nerve pathologies should be investigated by HRCT and MRI. Also, it should be kept in mind that in children with unilateral SNHL, there may be internal ear anomalies in the intact ear, and SNHL may also develop in the intact ear later in life.

Acknowledgements

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

The authors declared that this study had received no financial support.

Ethical Approval:

Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Harran University School of Medicine (12.12.2014 dated and 12 numbered session 07 numbered decision).

References

1. Deltenre P, Maldergem LV. Hearing loss and deafness in the pediatric population: causes, diagnosis, and rehabilitation. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1527-8.
2. İncesulu A. Tek taraflı işitme kayıplarına yaklaşım. *Kulak Burun Boğaz Uygulamaları* 2013; 1(2): 47-52.
3. Song JJ, Choi HG, Oh SH, Chang SO, Kim CS, Lee JH. Unilateral sensorineural hearing loss in children: the importance of temporal bone computed tomography and audiometric follow-up. *Otol Neurotol* 2009; 30: 604-8.
4. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *ASHA* 1981; 23 (7): 493-500.
5. Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 2002; 112: 2230-41.
6. Haffey T, Fowler N, Anne S. Evaluation of unilateral sensorineural hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 955-8.
7. Yelverton JC, Dominguez LM, Chapman DA, Wang S, Pandya A, Dodson KM. Risk factors associated with unilateral hearing loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139: 59-63.
8. Ross DS, Holstrum WJ, Gaffney M, Green D, Oylar RF, Gravel JS. Hearing screening and diagnostic evaluation of children with unilateral and mild bilateral hearing loss. *Trends Amplif* 2008;12(1):27-34.
9. Stadio AD, Molini E, Gambacorta V, Giommetti G, Volpe AD, Ralli M, et al. Sensorineural hearing loss in newborns hospitalized in neonatal intensive care unit: An observational study. *Int Tinnitus J* 2019;23(1):31-6.
10. Niu K, Brandström A, Skenbäck S, Duan M, Uhlén I. Risk Factors and Etiology of Childhood Hearing Loss. A Cohort Review of 296 Subjects. *Acta Otolaryngol* 2020;13:1-7.
11. Laury AM, Casey S, McKay S, Germiller J. Etiology of unilateral neural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 417-27.
12. Cummings CW. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2.baskı. 1993; 4: 2756-71.
13. Jackler RK, Luxford WM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope* 1987; 97: 2-14.
14. Simons JP, Mandell DL, Arjmand EM. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Unilateral and Asymmetric sensorineural Hearing Loss. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 186-92.
15. Kaya Ş, Sennaroglu G, Sennaroglu L. Konjenital İç Kulak Anomalileri Tipleri ve Görülme Sıklığı. *Türk Odyoloji ve İşitme Araştırmaları Dergisi*. 2019;2(2):34-38. <https://doi.org/10.34034/tjah.23141>.
16. Aldhfeeri AM, Alsanosi AA. Prevalence of inner ear anomalies among cochlear implant candidates. *Saudi Med J* 2016;37(10):1096-100.
17. Tuzcu G, Turna O, Yardımcı AH, Acioğlu E. Congenital Malformations of the Inner Ear: Evaluation with MRI and CT of the Temporal Bone. *İstanbul Med J* 2014; 15: 171-4.
18. Bamiou DE, Savy L, O'Mahoney C, Phelps P, Sirimanna T. Unilateral sensorineural hearing loss and its etiology in childhood: the contribution of computerized tomography in aetiological diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;51: 91-9.
19. Uweira TC, Dealcarcon A, Meinzen-Derr J, Cohen PA, Rasmussen B, Shott G, et al. Hearing loss progression and contralateral involvement in children with unilateral sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhino Laryngol* 2009; 118: 781- 5.

20. Marcus S, Whitlow CT, Koonce J, Zapadka ME, Chen MY, Williams DW, et al. Computed tomography demonstrates abnormalities of the contralateral ear in subjects with unilateral sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78: 268–71.

Erişkinlerde İnvajinasyonların Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi İle Değerlendirilmesi

Evaluation of Invaginations by Multiple-Slice Computed Tomography in Adults

Muhammed Akif DENİZ¹ , Zela TAŞ DENİZ² 

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Diyarbakır

Öz.

Amaç: Bu çalışmanın amacı erişkinlerde karın ağrısı sebeplerinden biri olan invajinasyon olgularının bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme özelliklerini ve etyolojik nedenlerini sunmak ve böylece invajinasyonun tanınabilirliğini vurgulamaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Ocak 2010-Temmuz 2019 tarihleri arasında kliniğimize karın ağrısı nedeniyle başvuru ve intravenöz kontrastlı batin BT'de invajinasyon tanısı almış hastaların görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar; yaş ve cinsiyet, invajinasyon düzeyi, invaje segment uzunluğu, invajinasyon sebepleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda 23 (%52) ü erkek, 21 (%48) i kadın olmak üzere toplam 44 hastanın kontrastlı batin BT si incelendi. Hastaların yaş ortalaması 39,1 (18-78) yıl idi. İnvajinasyon 8 (%18) hastada kolon; 35 (%79) hastada ince bağırsak, 1 hastada (%2) ileokolik yerleşimliydi. Kolon invajinasyonlarında en sık neden (%62,5) malignite, ince bağırsak invajinasyonlarında en sık neden (%48,5) benign bir patoloji idi. Çalışmamızdaki bütün hastalar değerlendirildiğinde 10 hastada (%23) malign bir patoloji, 20 hastada (%45) benign bir patoloji izlenmiş olup 14 hastada (%32) etyolojik faktör bulunamamış ve idiyopatik olarak kabul edilmiştir.

İnvaje segment uzunluğuna bakıldığında kolon anslarında ortalama 5 (2-20 cm) cm; ince bağırsak segmentlerinde ortalama 3,6 cm (1-13 cm) idi. Kolon anslarında nispeten daha uzun segment etkilenmişti.

Sonuç: Çalışmamızda invajinasyonların %18 i kolon, %79 u ince bağırsak yerleşimliydi. Toplam %68 olguda etyolojide malign veya benign bir patoloji mevcuttu. Bilgisayarlı tomografi erişkinlerde karın ağrısının bir sebebi olan invajinasyonların tanısını kolaylaştırmakta ve etyolojik nedeni büyük oranda saptayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Erişkin, İnvajinasyon, Bilgisayarlı Tomografi, Malignite

Abstract

Background: The aim of this study is to present the computed tomography (CT) imaging features and etiologic causes of invagination, which is one of the causes of abdominal pain in adults, and to emphasize the recognition of invagination.

Materials and Methods: In our study, images of patients who were admitted to our clinic for abdominal pain between January 2010 and July 2019 and diagnosed with invagination in intravenous contrast-enhanced abdominal CT were retrospectively analyzed. We evaluated the age and sex, level of invagination, length of invaded segment, causes of invagination.

Results: In our study, contrast-enhanced abdominal CT of 44 patients (23 (52%) male and 21 (48%) female) were examined. The mean age of the patients was 39.1 (18-78). Eight (18%) patients had colon invagination, 35 patients (79%) had small bowel and 1 patient (2%) had ileocolic invagination.

Malignancy was the most common cause of colon invagination (62.5%) and benign pathology was the most common cause of intestinal invagination (48.5%). When all patients in our study were evaluated, a malignant pathology was observed in 10 patients (23%) and a benign pathology was observed in 20 patients (45%). No etiologic factor was found in 14 patients (32%) and they were accepted as idiopathic.

When the length of the invaded segment was evaluated, it was found to be 5 cm (2-20 cm) in colon invagination, 3,6 cm (1-13 cm) in the small bowel segments. The relatively long segment was affected in the colon loops.

Conclusion: In our study, 18% of invaginations were located in colon and 79% of small intestine. Sixty eight percent of total cases had malignant or benign pathology. Computed tomography shortens the diagnosis of invaginations, a cause of abdominal pain in adults, and can determine the etiologic cause to a large extent.

Key words: Adult, Invagination, Computed Tomography, Malignancy

Sorumlu Yazar /
Corresponding Author

Muhammed Akif DENİZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
21280 Diyarbakır
Tel: +90 412 2588001-4314
Fax: 0 412 248 82 16
e-mail: makifdeniz@yahoo.com

Geliş tarihi / Received:
05.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
05.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.698964

Giriş

Barsağın proksimal segmentinin distal segment lümenine doğru teleskopik şekilde geçmesi veya bağırsak segmentlerinin iç içe geçmesi olarak tanımlanan invajinasyon (intussuseptum) tipik olarak çocuklarda görülmekle birlikte %5 civarında erişkinlerde de görülür (1-2).

Çocuklarda büyük oranda herhangi bir sebep bulunmazken, çocukların aksine erişkinlerde büyük oranda (%70-90) benign (polip, leiomyom, lipom, granulom.vb) veya malign (primer tümör, metastaz, lenfoma.vb) sebeplere bağlı görülür(3). Ayrıca erişkinlerde kolon anslarındaki invajinasyonlarda neden olarak sıklıkla malignite, ince bağırsak düzeyinde invajinasyonlarda neden olarak sıklıkla benign durumlar söz konusudur(1).

İnvajinasyonlar etkilenen segmentlere göre; bağırsak invajinasyonu (jejunojejunal, jejunoileal, ileoileal), ileokolik invajinasyon ve kolokolik invajinasyon şeklinde sınıflandırılırlar. İnvajinasyon tanısı ultrasonografide (US) 'hedef veya 'öküzgözü bulgusu' şeklinde tariflenen iç içe geçmiş bağırsak segmentlerinin görülmesi ile konabilir. Renkli doppler US'de invajinasyon içerisine giren ve bu segmentte dönen vasküler yapılar seçilebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) de; erken evrede 'hedef bulgusu' şeklinde iç içe geçmiş bağırsak anslarının görülmesi ile tanı konur. Geç dönemde mezenterik yağın ve bağırsak duvar tabakalarının oluşturduğu tabaka şeklinde kitle lezyonu, vasküler yetmezliğe bağlı ödem veya mural kalınlaşma görülebilir(1). Bilgisayarlı tomografi invajinasyon tanısında en sensitiv modalite olup aynı zamanda invajinasyona sebep olmuş patolojinin ve invajinasyon sonucu oluşan patolojilerin görüntülenmesinde de oldukça başarılıdır(4).

Erişkinlerde invajinasyonda karın ağrısı en sık semptomdur. Akut bağırsak tıkanıklığı sık değildir ve invajinasyon erişkinlerde bağırsak tıkanıklıklarının %1-3 ünden sorumlu tutulmaktadır. Hastaların çoğu subakut, kronik veya aralıklı semptomlar ile başvurur (5). Birçok araştırmacı, intestinal iskemi riski ve invajinasyonun etyolojisindeki olası malignite nedeniyle erişkinlerde invajinasyon vakalarını cerrahi endikasyon olarak görür (6-7). Bu nedenle erişkinlerde invajinasyonun tanınması ve sebebinin bilinmesi son derece önemlidir.

Amacımız erişkinlerde karın ağrısı sebeplerinden biri olan invajinasyon olgularının BT görüntüleme özelliklerini ve etyolojik nedenlerini sunmak ve böylece invajinasyonun tanılabilirliğini vurgulamaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Ocak 2010-Temmuz 2019 tarihleri arasında Radyoloji Anabilim Dalımıza karın ağrısı nedeniyle başvurmuş ve Kontrastlı batin BT de invajinasyon tanısı almış hastaların görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar; yaş, cinsiyet, invajinasyon düzeyi, intussuseptum uzunluğu ve invajinasyon sebepleri açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların radyolojik incelemeleri 16 dedektörlü BT (Toshiba Activion, Toshiba Medikal System Corporation, 1385, Shimoishigami, Ottowara-SHI, Tochigi 324-8550, JAPAN) ve 64 dedektörlü BT (Brilliance BT cihazı, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) cihazları ile non iyonik intravenöz kontrast madde verilerek yapıldı. Çekim öncesi tüm hastalara ön kol veninden 18-20 G bir kateter aracılığı ile damar yolu açıldı. İnceleme sırasında bilinci yerinde olan hastalara nefes tutturuldu. İnceleme supin pozisyonda yapıldı. Artefakt oluşturmaması için her iki kola baş hizasında olacak şekilde pozisyon verildi. Alınan görüntüler, iş istasyonunda (Philips Extented Brilliance Workspace Philips Medical systems, Best The Netherlands) değerlendirildi. Görüntüler öncelikle aksiyal kesitlerde incelendi. Daha sonra 3 boyutlu reformat görüntüler oluşturularak sagittal ve koronal kesitlerden de faydalandı. İnvajinasyon tanı kriteri olarak iç içe geçmiş bağırsak segmenti görünümü baz alındı. İnvajinasyon düzeyi, uzunluğu, lokalizasyonu ve invajinasyona sebep olmuş patolojiler değerlendirildi.

Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Tüm analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc, Chi, IL) version 20 programı ile gerçekleştirildi. Veriler ortalama±standart sapma ve yüzdeler şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı kontrol edildi.

Çalışmanın gerçekleştirildiği üniversite hastanesinden yerel etik kurul onayı alınmıştır (Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 20/10/2019 tarih 206 nolu karar) .

Artefaktlı çekimler, normal anatomik yapının bozulması nedeniyle daha önce bağırsak cerrahisi geçirmiş hastalar, 18 yaş altı hastalar, kontrastsız veya yeterli kontrast madde verilmemiş çekimler çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca çalışmamız invajinasyon olgularının BT ile değerlendirilmesini amaçladığından, invajinasyon tanısı almış ancak sadece USG görüntüleri olan ve BT görüntüleri olmayan hastalarda çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda ince bağırsak ve kolon segmentlerinde invajinasyonu olan toplam 44 hastanın Kontrastlı batin BT si incelendi. Çalışmamızdaki hastaların 23 (%52) ü erkek, 21 (%48) i kadın olup hastaların yaş aralığı 18-78, yaş ortalaması 39,1 idi.

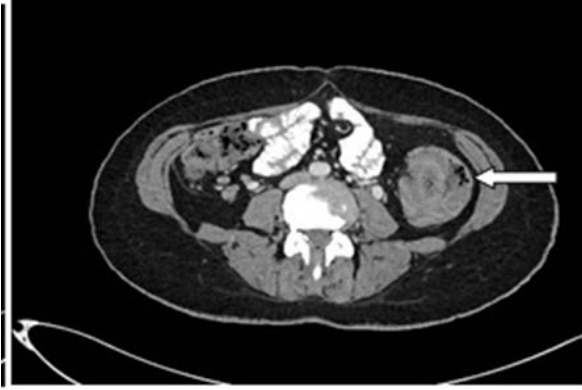
Hastalar invajinasyon düzeylerine göre incelendiğinde invajinasyon; 3 hastada çıkan, 2 hastada transvers, 2 hastada inen ve 1 hastada transvers kolondan inen kolona olmak üzere toplam 8 (%18) hastada kolon; 19 hastada jejunal, 14 hastada ileal, 2 hastada jejunoleal olmak üzere 35 (%79) hastada ince bağırsak yerleşimliydi. Bir hastada (%2) da ileokolik yerleşimliydi (Şekil 1-5) .

Kolonda invajinasyonu bulunan hastaların yaş aralığı 18-78, yaş ortalaması 51,2 yıl; ince bağırsakta invajinasyonu bulunan hastaların yaş aralığı 18-75, yaş ortalaması 36,5

yıl olup kolon anslarında invajinasyon daha ileri yaşlardaki hastalarda izlendi.



a



b



c

Şekil 1. 48 yaş kadın hasta, inen kolon düzeyinde lipom(a) ve axial (b) ve koronal (c) görüntüde inen kolonda invajinasyon

İnvajinasyonlarda etyolojik nedene bakıldığında kolonda invajinasyonu bulunan hastalarda; 4 kolon kanseri, 1 metastaz (malign melanom) olmak üzere toplam 5 (%62,5)

hastada malignite, 1 hastada multipl polipler, 1 hastada lipom olmak üzere toplam 2 (%25) hastada benign bir patoloji izlenmiş olup, 1 (%12,5) hastada invajinasyon sebebi anlaşılamamış ve idiyopatik kabul edilmiştir.



a

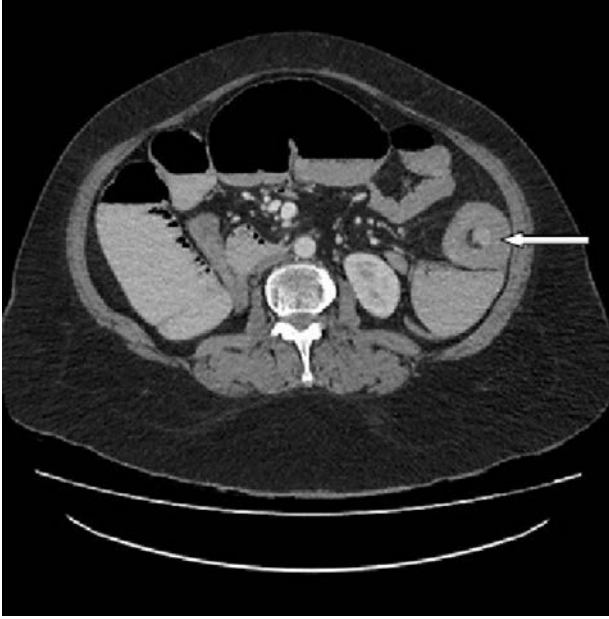


b



c

Şekil 2: 34 yaş erkek hasta, transvers kolon ve inen kolonda yaygın polip görünümleri (yıldız) ve kolon anslarında uzun segmenti etkileyen invajinasyon(ok)



Şekil 3. 55 yaş kadın hasta, sol üst kadranda jejunal anslarda invajinasyon



Şekil 4. 25 yaş kadın hasta, batin sağ alt kadranda ileal anslarda invajinasyon

İnce bağırsak invajinasyonlarında etyolojik nedene bakıldığında; 10 hastada büyümüş lenf nodları, 3 hastada polip, 2 hastada lipom ve 2 hastada postoperatif değişiklikler olmak üzere toplam 17 (%48,5) hastada benign bir patoloji izlendi. Ayrıca ikisi jejunal, 3 ü ileal ans kaynaklı olmak üzere 5 (%14) hastada malignite izlendi. On üç hasta (%37) etyolojide herhangi bir neden bulunamadığından idiyopatik olarak kabul edildi. İleokolik invajinasyon hastamızda etyolojik neden intralüminal yerleşimli lipom idi. Çalışmamızdaki bütün hastalar değerlendirildiğinde etyolojik faktörler arasında; 10 hastada (%23) malign, 20 hastada (%45) benign patoloji izlenmiş olup 14 hastada (%32) etyolojik faktör bulunamamış ve idiyopatik olarak kabul edilmiştir.

İnvaje segment uzunluğuna bakıldığında kolon anslarında ortalama 5 (2-20 cm) cm; ince bağırsak segmentlerinde ortalama 3,6 cm (1-13 cm) olup kolon anslarında nispeten

daha uzun segment etkilenmişti. Çalışmamızdaki invajinasyonu olan bütün hastalar değerlendirildiğinde; tüm invajinasyon grubundaki invaje segment uzunlukları 1-20 cm arasında olup ortalama 4,07 cm idi.



Şekil 5. 65 yaş erkek hasta, sağda transvers kolon düzeyinde kolon kanseri ile uyumlu asimetric duvar kalınlaşması ve kolon anslarında uzun segmenti tutan invajinasyon

Tartışma

İnvajinasyon tipik olarak 2 yaş altı çocuklarda görülmekle birlikte invajinasyonların yaklaşık %5 i erişkinlerde görülür (8). Yapılan çalışmalarda (9,10) erişkinlerde saptanan invajinasyonlar genellikle 6-7. dekadlarda ve her iki cinsiyette benzer oranlarda görülmüştür. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak erkek-kadın oranları birbirine yakın olup hastaların %52'si erkek, %48'i kadındı. Hastalarımızın yaş ortalaması 39,1 yıl olup literatüre oranla daha erken yaşlar saptandı. Ancak kolonda invajinasyonu bulunan hastalar değerlendirildiğinde yaş ortalaması 51,2 yıl olup literatür ile uyumlu idi. İnce bağırsakta invajinasyonu bulunan hastaların yaş ortalaması 36,5 yıl olup kolon anslarında invajinasyon daha ileri yaşlardaki hastalarda izlendi.

İnvajinasyonların büyük bir bölümünün ince bağırsak kökenli olduğu bildirilmiştir (11-13). Yapılan çalışmalarda erişkinlerde invajinasyonların yaklaşık %70-85'i ince bağırsak, %15-30'u ise kolon kaynaklıdır (14). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ince bağırsak invajinasyonları hastaların %79'unda, kolon invajinasyonları hastaların %18'inde saptanmıştır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda ileokolik invajinasyon oranı %15 olarak saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda ileokolik invajinasyon oranı literatürde bildirilen oranlardan düşük olup sadece 1 (%2) hastada saptanmıştır.

Erişkinlerde çocukların aksine invajinasyonların %70-90' ı organik bir patolojiye bağlıdır (16,17). Bu nedenlerin yaklaşık %65'ini benign ya da malign neoplazmlar, %15-25'ini ise non-neoplastik nedenler oluşturmaktadır. İnce bağırsak anslarında invajinasyon çoğunlukla intra-extra lüminal bir patolojiye bağlı olup malignite %30 oranında görülür.

Kolon anslarında invajinasyon %60-70 oranında malign bir patolojiye bağlıdır (13,18,19). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak ince bağırsak invajinasyonlarında malignite %14 oranında bulunmuştur. İnce bağırsak invajinasyonu olan hastalarda %48 oranında benign patolojiler saptanmışken, idiyopatik nedenlerin oranı %37 idi. Kolon invajinasyonları değerlendirildiğinde; literatür ile uyumlu olarak hastaların %62,5'inde malignite ön plandaydı. Hastaların %25'inde benign patolojiler saptanmışken, kolon anslarında idiyopatik nedenlerin oranı %12,5 idi. Çalışmamızdaki tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların % 45'inde benign , %23'ünde malign patoloji saptanmışken, idiyopatik oran %32 idi.

Çocukların aksine erişkinlerde invajinasyonların tedavisi, etyolojideki organik patolojiler ve invajinasyonun sebep olacağı intestinal iskemi riski nedeniyle, genellikle cerrahidir. Bilgisayarlı Tomografi cerrahi öncesi etkilenen bağırsak segmentlerini değerlendirmede son derece önemli bir modalitedir. Etkilenen bağırsak segment uzunluğunun bilinmesi cerrahi planlamada önemlidir (6-7). Çalışmamızda etkilenen segment uzunluğu kolon invajinasyonlarında ortalama 5 cm, ince bağırsak invajinasyonlarında ortalama 3,6 cm ölçülmüş olup kolon invajinasyonlarında ince bağırsak invajinasyonlarına göre daha uzun segment etkilenmişti.

Hasta sayısının az olması, çalışmamıza sadece BT görüntüleri olan hastaların dahil edilmiş olması ve hastaların operasyon sonrası takiplerinin olmaması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda invajinasyonların %18' i kolon, %79' u ince bağırsak yerleşimli olup etyolojide en sık neden olarak kolon invajinasyonlarının %62,5' inde malign bir patoloji, ince bağırsak invajinasyonlarının %48' inde benign bir patoloji saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografi erişkinlerde karın ağrısının bir sebebi olan invajinasyonların tanısını, seviyesini, etkilenen segment uzunluğunu ve etyolojik nedenini büyük oranda kolaylıkla saptayabilmektedir.

Açıklamalar

Etik Onam: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 20/10/2019 tarih 206 nolu karar.

Çalışmamızda herhangi bir finansal kaynak kullanılmamıştır.

Çalışmamızda mevcut yazarlar dışında katkı sağlayan kişi/kurum bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Federle M. P, Jeffrey R. B, Woodward P. J. Diagnostic Imaging Abdomen İkinci baskı.2013;II-5.56-7.
2. Haas EM, Etter EL, Ellis S, Taylor TV. Adult intussusception. Am J Surg. 2003;186:75-6.
3. Gordon RS, O'Dell KB, Namon AJ, Becker LB. Intussusception in the adult-a rare disease. J Emerg Med. 1991;9: 337-42.

4. Azar T, Berger DL. Adult intussusception. AnnSurg 1997;226:134-8.
5. Chiang JM, Lin YS. Tumor spectrum of adult intussusception. J Surg Oncol. 2008;98(6):444-7.
6. Rea JD, Lockhart ME, Yarbrough DE, Leeth RR, Bledsoe SE, Clements RH. Approach to management of intussusception in adults: a new paradigm in the computed tomography era. Am Surg. 2007;73(11): 1098-105.
7. Omori H, Asahi H, Inoue Y, Irinoda T, Takahashi M, Saito K. Intussusception in adults: a 21-year experience in the university-affiliated emergency center and indication for nonoperative reduction. Dig Surg. 2003;20(5):433-9.
8. Guillén-Paredes M.P, Campillo-Soto A, Martín-Lorenzo J.G, Torralba-Martinez J.A,Mengual-Ballester M, Cases-Baldó M. J et al. Adult intussusception-14 case reports and their outcomes. Rev Esp Enferm Dig. 2010;102(1):32-40.
9. Begos DG, Sander A, Modlin IM. The diagnosis and management of adult intussusception. Am J Surg. 1997;173: 88-94.
10. Weilbaecher D, Bolin JA, Hearn D, Ogden W. Intussusception in adults. Am J Surg.1971;121: 531-5.
11. Yakan S, Caliskan C, Makay Ö, Deneçli A.G, Korkut M.A. Intussusception in adults: Clinical characteristics, diagnosis and operative strategies. World J Gastroenterol. 2009;15(16): 1985-9.
12. Barussaud M, Regenet N, Briennon X, de Kerviler B, Pessaux P, Kohneh-Sharhi N et al.Clinical spectrum and surgical approach of adult intussusceptions: a multicentric study. Int J Colorectal Dis. 2006;21: 834-9.
13. Erkan N, Hacıyanlı M, Yıldırım M, Sayhan H, Vardar E, Polat AF. Intussusception in adults: an unusual and challenging condition for surgeons. Int J Colorectal Dis. 2005; 20: 452-6.
14. Wang N, Cui XY, Liu Y, Long J, Xu YH, Guo RX et al. Adult intussusception: a retrospective review of 41 cases. World J Gastroenterol. 2009;15(26):3303-8.
15. Harlak A, Öztürk G, Altınel Ö, Menten Ö, Özer T, Demirbas S ve ark. Erişkinlerde Görülen İntestinalİnvajinasyonların Klinik Seyri. The Eurasian Journal of Medicine.2007;39:37-40.
16. Prater JM, Olshemski FC. Adult intussusception. Am Fam Physician. 1993; 47:447-52.
17. Aras A, Akarsu C, Çikot M, Kocataş A, Alış H. Erişkinlerde İntestinal İnvajinasyon; Tanı ve Cerrahi Tedavi. Van Tıp Dergisi.2015;22(1):14-8.
18. Ishii M, Teramoto S, Yakabe M, Yamamoto H, Yamaguchi Y, Hanaoka Y et al. Small İntestinal intussusceptions caused by percutaneous endoscopic jejunostomy tube placement. J Am Geriatr Soc. 2007; 55: 2093-4.
19. Archimandritis AJ, Hatzopoulos N, Hatzinikolaou P, Sougioultzis S, Kourtesas D, Papastratis G et al. Jejunogastric intussusception presented with hematemesis: a case presentation and review of the literature. BMC Gastroenterol. 2001;1:1.

Elektrik Çarpması Sonrası Ortaya Çıkan İlk Manik Atak: Olgu Sunumu

First Manic Attack After Electric Shock: Case Report

Yeşim AYZAZÖZ¹ , Mehmet ASOĞLU²  Dursun ÇADIRCI¹ 

1 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

2 Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Bipolar bozukluk mani, hipomani ve majör depresyon atakları ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur. Manik ataklar mizaç, enerji, aktivite, davranış, uyku ve bilişte klinik olarak önemli değişiklikleri içerir. Anormal derecede yükselmiş, iritabl ve labil duygudurum mani tanısı için gerekli temel bir semptomdur. Maninin bir başka temel tanı semptomu sürekli artan enerji ve aktivitedir. Elektrik çarpmasının kardiyovasküler, renal, nörolojik, musküler sistemlerde ve ciltte pek çok ciddi sonuçları vardır. Bunlardan biri de psikiyatrik sonuçlardır. Bu olgu sunumunda premorbid öykü ve aile öyküsü olmayan 31 yaşındaki bir hastada elektrik çarpması sonrası gelişmiş olabileceği düşünülen manik atağın değerlendirilmesini sunmayı amaçladık. Literatür tarandığında az rastlanan bir durum olması bu olgu sunumunu değerli kılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Bipolar bozukluk, Manik bozukluk, Elektrik çarpması

Abstract

Bipolar disorder is a mood disorder that is characterized by episodes of mania, hypomania and major depression. Manic episodes involve clinically significant changes in mood, energy, activity, behavior, sleep, and cognition. Abnormally elevated, irritable, and labile mood is a core symptom required to diagnose mania. Another core diagnostic symptom of mania is persistently increased energy and activity. Electric shock has many serious consequences in the cardiovascular, renal, neurological, muscular systems and skin. One of these is psychiatric outcomes. In this case report, we aimed to present a 31-year-old patient with no premorbid history and family history to evaluate the manic episode that may be developed after an electric shock. A rare situation when the literature is scanned makes this case report valuable.

Key words: Bipolar disorder, Manic disorder, Electrocution

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Yeşim AYZAZÖZ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı
Osmanbey Kampüsü
63000 Şanlıurfa

Tel : +90 414 344 48 39

Fax: +90 414 318 31 90

E-mail: yesimayazoz@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
11.03.2020

Kabul tarihi / Accepted:
17.08.2020

DOI: 10.35440/hutfd.701306

Bu olgu sunumu 05-08 Mart 2020 tarihleri arasında Edirne'de düzenlenen 9. Uluslararası Trakya Aile Hekimliği Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Bipolar bozukluk mani, hipomani ve majör depresyon atakları ile karakterize bir duygudurum bozukluğudur (1). Bipolar bozukluğun alt tipleri arasında bipolar I ve bipolar II bulunur. Bipolar I bozukluğu olan hastalar manik atak geçirir ve neredeyse her zaman majör depresif ve hipomanik atak geçirir. Bipolar II bozukluğu, en az bir hipomanik epizot, en az bir majör depresif epizot ve manik atakların olmaması olarak tanımlanır. Bipolar bozukluğun klinik prezentasyonunda sanrı, halüsinasyon, dezorganize düşünce ve davranışlar gibi psikotik özellikler ortaya çıkabilir (2).

Manik ataklar mizaç, enerji, aktivite, davranış, uyku ve bilişte klinik olarak önemli değişiklikleri içerir. Anormal derecede yükselmiş, irritabl ve labil duygudurum mani tanısı için gerekli temel bir semptomdur. Maninin bir başka temel tanı semptomu sürekli artan enerji ve aktivitedir (1).

Elektriksel yaralanmalarda klinik bulgular hafif yüzeysel cilt yanıklarından şiddetli multiorgan disfonksiyonu ve ölüme kadar değişir. Elektrik çarpmasının kardiyovasküler, renal, nörolojik, musküler sistemlerde ve ciltte pek çok ciddi sonuçları vardır. Bunlardan biri de psikiyatrik sonuçlardır. Elektriksel yaralanmalardan sonra hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde hasar meydana gelebilir (3).

Bu olgu sunumunda premorbid öykü ve aile öyküsü olmayan 31 yaşındaki bir hastada elektrik çarpması sonrası gelişmiş olabileceği düşünülen manik atağın değerlendirilmesini sunmayı amaçladık. Literatür tarandığında az rastlanan bir durum olması bu olgu sunumunu değerli kılmaktadır.

Olgu Sunumu

31 yaşında kadın hasta, bekâr, okuryazar, çalışmıyor, ailesi ile beraber yaşıyor. Geceleri uyumama, çok konuşma, sinirlilik, saldırganlık ve aşırı hareketlilik şikayetleri ile yakınları tarafından psikiyatri polikliniğine getirilmiş. Son 3 gündür hiç uyumamış, elbiselerini ve evdeki battaniyeleri sürekli indirip kaldırıyor. Aşırı para harcaması da varmış. Dini ibadetlerde artış olmuş, sürekli ilahi dinliyormuş. Hastanın bu şikayetlerinin 1 hafta önce elektrikli su ısıtıcıdan elektrik kaçağı olması sonucunda elektrik çarpması sonrasında başladığı ve bu olay öncesinde herhangi bir yakınmasının olmadığı öğrenildi. Hasta elektrik çarpmasından sonra korkmuş ve tüm vücudunda kısa süreli bir titreme olmuş. Bilinç kaybı yaşamamış ve nöbet geçirmemiş. Bu olay sonrasında hastada saldırganlık, hareketlilik ve işitsel varsanı gelişmiş. Bunun üzerine yakınları tarafından dış merkezde psikiyatri polikliniğine götürülmüş, olanzapin 20 mg/gün ve lorazepam 1 mg/gün reçete edilmiş ancak hasta bu ilaçları kullanmamış.

Özgeçmişinde bilinen herhangi bir hastalık ve sürekli kullandığı bir ilaç tespit edilmedi. Sigara, alkol ve madde kullanımı öyküsü yoktu. Ailesinde bilinen bir psikiyatrik hastalık öyküsü tespit edilmedi. Hasta tedavisinin ve takiplerinin

yapılabilmesi amacıyla hastanemiz psikiyatri servisine yatırıldı.

Ruhsal durum muayenesinde; duygulanım yükselmiş, konuşma hızı ve miktarı artmıştı. Baskılı konuşması mevcuttu ve araya girmek zordu. İşitsel ve görsel varsanı tarifliyordu. Yeğenin ölünen annesini gördüğünü ve kendisine emirler veren sesler duyduğunu ifade ediyordu. Düşünce hızı artmıştı ve çağrışımları gevşekti. Düşünce içeriğinde evin içme suyunun kendisini hasta etmiş olabileceği, yakın zamanda dişlerine dolgu yapan diş hekiminin kullandığı dolgu malzemesinin onu hasta ettiği şeklinde perseküsyon ve evliyelerin rüyada kendine gelecekle ilgili bilgiler verdiği ile ilgili grandiyöz nitelikli sanrıları vardı. Uyku miktarı ve ihtiyacı azalmıştı, psikomotor aktivite artmıştı. İlgörüsü yoktu. Young mani derecelendirme ölçeği (YMDÖ) puanı 32 olarak belirlendi. Bilinç açıktı, oryantasyonu ve kooperasyonu tamdı. Fiziki muayenesi ve vital bulguları doğaldı. Kafa travması ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu belirtisi yoktu. Nörolojik muayenesinde lateralizan bulguya rastlanmadı. Laboratuvar sonuçlarında anormal bir değer gözlenmedi.

Hasta DSM-5 ölçütlerine göre bipolar duygulanım bozukluğu, psikotik belirtili manik atak tanı ölçütlerini karşılamaktaydı. Tedaviye olanzapin 20 mg/gün, klorpromazin 100 mg/gün, lorazepam 2,5 mg/gün ve lityum 900 mg/gün olarak başlandı. Yatışının 2. gününde işitsel ve görsel varsanları kayboldu ancak diğer şikayetleri devam ediyordu. YMDÖ puanı 27 olarak belirlendi. Uykuya dalma sorunu olması üzerine lorazepam akşam dozu 1,25 mg artırıldı ve tedaviye ketiapin 25 mg/gün eklendi. Tedavinin 3. gününde lityum dozu 1200 mg/gün olarak düzenlendi. Tedavinin 5. gününde hasta, yakınlarının isteği ve hastanın durumunun kısmen düzelmesi üzerine taburcu edildi.

Tartışma

Bipolar bozukluğun etiolojisinde genetik, çevresel, nörobiyolojik, hormonal ve nörokimyasal faktörler rol oynamakla beraber etioloji üzerindeki tartışmalar halen devam etmektedir (4). Hastalığın ortaya çıkma nedenleri arasında genetik faktörler azımsanmayacak orandadır ve ortalama olarak 2/3 oranında genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Diğer bir neden ise beyinde hücreler arası iletiyi sağlayan kimyasal maddelerin taşınmasında veya düzeylerinde meydana gelen değişikliklerdir ve bu değişiklikler beyinde iletiyi bozarak düşünce, bellek, öğrenme ve duygudurumun düzenlenmesini etkiler. Stresli veya travmatik olaylar da bipolar bozukluğun ilk hastalık döneminin ortaya çıkmasını tetikleyebilir (5). Türkiye Psikiyatri Derneği'ne göre; bir olay kişide korku, dehşet veya çaresizlik hissi yaratmışsa ve bu olayda kişinin kendisinin veya yakınının ölüm veya yaralanma tehlikesi varsa ruhsal travma olarak adlandırılır (6). Ani ve beklenmedik bir şekilde gelişen, dehşet, kaygı ve panik yaratan olaylar travmatik yaşantı olarak tanımlanır. Travmatik yaşantıyı olağan olumsuz yaşantılardan ayıran,

kişinin yaşamına ya da beden bütünlüğüne yönelik bir tehdit, şiddet ya da ölüm tehlikesiyle karşı karşıya gelmesidir (7). Bu tanımlar doğrultusunda hastamızın elektrik çarpmasına maruz kalması manik atağın ortaya çıkmasına neden olabilecek travmatik bir olay olarak değerlendirilebilir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT), bipolar bozukluğun tüm aşamalarında etkili olduğu için bir duygudurum düzenleyici olarak tedavide kullanılmaktadır. EKT tedaviye dirençli bipolar depresyon ve mani için sırasıyla %65,3 ve %88 remisyon oranları ile en etkili tedavidir. Bipolar depresyonun EKT ile tedavisinden sonra EKT'ye bağlı mani oluşabilmektedir (8).

Bost-Baxter ve ark. depresyon için EKT alan 105 yatan hastada, %24,8 oranında EKT ile indüklenen mani görüldüğünü bildirmişlerdir (9). Lewis ve ark. EKT verdikleri 94 depresif hastanın 6'sında bir manik dönem geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda daha önce psikiyatrik nedenlerle hastaneye yatışlar da olmuştur. EKT uygulaması ile mani gelişimi arasında doğrudan nedensel bir ilişki olduğuna dair kanıtlar halen eksik olsa da, veriler belirli klinik özelliklere sahip hastalarda mani riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (10). EKT, hastaya kısa bir elektrik stimülasyonu uygulanmasını içerir. EKT'nin nörobiyolojisi ve tam etki mekanizması halen açıklanmaya devam etmekle beraber insan ve hayvan çalışmaları, EKT'nin monoamin nörotransmitterlerinin, özellikle dopamin, serotonin ve norepinefrin salınımını arttırdığını göstermektedir. EKT ayrıca presinaptik adrenerjik otoresseptörleri duyarısızlaştırarak monoamin iletimini artırır (11). Hastamızda elektrik çarpmasının EKT'ye benzer bir mekanizmayla beyindeki nörotransmitterlerin taşınmasında veya düzeylerinde değişiklikler meydana getirerek manik epizodu tetiklemiş olabileceği düşünülebilir.

Bipolar duygudurum bozukluğu, nüfusun %1'ini etkileyen yerleşik bir psikiyatrik bozukluktur ve etiyojisi bugün itibarıyla halen kafa karıştırıcı bir sorudur. Elektrik çarpmasından sonra tam bir mani tablosuyla gelen az sayıda vaka bildirilmiştir (12). Khanna ve ark. elektrik travması yaşadıktan 2 yıl sonra epizodik mani geliştiren 20 yaşında bir erkek hasta bildirmişlerdir. Mekanik kafa travması gibi beyindeki elektrik travması da organik manik sendromun olası bir nedeni olarak düşünülmelidir (13).

Hastamızda elektrik çarpmasından hemen sonra akut manik atak belirtilerinin başlaması klinik tablonun elektrik çarpmasına bağlı olarak ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Literatürü taradığımızda elektrik çarpması sonrası meydana gelen az sayıda manik atak olgusuna rastladık (12,13). Bu olgu sunumunda nadir görülen ve ilginç sayılabilecek bu tecrübemizi sunmayı amaçladık. Hastaya MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) ve EEG (Elektroensefalografi) tetkiklerinin yapılmamış olması bu olgu için bir limitasyondur.

Elektrik çarpması sonrası manik atağın ortaya çıkması nadir bildirilen bir durumdur. Klinisyenlerin elektrik çarpması

ile psikiyatrik durumların da oluşabileceğini akılda tutmaları faydalı olacaktır.

Hasta onamı: Çalışma için hastadan yazılı onam alınmıştır.

Kaynaklar

- 1- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth ed. Am Psychiatric Assoc. 2013: 25-50.
- 2- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moeller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. The World Journal of Biological Psychiatry. 2009;10(2):85-116.
- 3- Purdue GF, Hunt JL. Electrocardiographic monitoring after electrical injury: necessity or luxury. The Journal of trauma. 1986;26(2):166-7.
- 4- Coskun M, Zoroğlu SS, Öztürk M. Pediatrik bipolar bozukluk etiyojisinde genetik ve nörobiyolojik faktörler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni. 2010; 20(1): 101-8.
- 5- Psikiyatri.org.tr [İnternet]. Türkiye Psikiyatri Derneği Bipolar Bozukluk. [Erişim tarihi: 02.04.2020]. Erişim: www.psikiyatri.org.tr
- 6- Psikiyatri.org.tr [İnternet]. Türkiye Psikiyatri Derneği Travma Sonrası Stres Bozukluğu. [Erişim tarihi: 09.06.2020]. Erişim: www.psikiyatri.org.tr
- 7- Bayram S, Duman RN, Demirtaş B. Üç İnsan, Bir Olay, Üç Farklı Travmatik Deneyim Süreci. Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi. 2018; 1(1): 165-182.
- 8- Thomas RK, White PJ, Dursun S. Treating electroconvulsive therapy-induced mania with more electroconvulsive therapy: Evidence for electroconvulsive therapy as the ultra-mood stabilizer. SAGE Open Medical Case Reports. 2018; 6(1): 1-4.
- 9- Bost-Baxter E, Reti IM, Payne JL. ECT in bipolar disorder: incidence of switch from depression to hypomania or mania. Journal of Depression and Anxiety. 2012; 1(123): 1-4.
- 10- Lewis DA, Nasrallah HA. Mania associated with electroconvulsive therapy. The Journal of Clinical Psychiatry. 1986; 47(7): 366-7.
- 11- Nikisch G, Mathé AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. Eur Psychiatry. 2008; 23(5): 356-359.
- 12- Nahdiya S, Syukri C. Post-electrocution persistent manic-depressive syndrome: a unique diagnostic syndrome and a red flag against electroconvulsive therapy? The Medical Journal of Malaysia. 2018; 73(6): 441-2.
- 13- Khanna R, Nizamie SH, Das A. Electrical trauma, nonictal EEG changes, and mania: a case report. The Journal of Clinical Psychiatry. 1991; 52(6): 280.