

KOCATEPE TIP DERGİSİ

KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yayımlayan / Published by

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University
Owner and Responsible Manager**

Prof.Dr. Necip BECİT
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanı
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr. Tolga ERTEKİN

BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF

Prof.Dr.Sefa ÇELİK
Doç.Dr.Mehmet Nuri KONYA

EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN
Prof.Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ
Doç. Dr. Mükremin UYSAL
Doç.Dr.Ahmet Ali TUNCER
Doç.Dr.Çiğdem ÖZER GÖKASLAN
Doç.Dr.Hilal YEŞİL
Doç.Dr.Selvihan BEYSEL
Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN

YABANCI DİL EDİTÖRLERİ/ FOREIGN LANGUAGE EDITORS

Öğr.Grv.Hatice EKİZ
Öğr.Grv. Melek ÖLMEZ

BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT

Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN TERZİ
Dr.Öğr.Üyesi Şule ÇİLEKAR
Dr.Öğr.Üyesi Sevda ADAR
Dr.Öğr.Üyesi Nuran EYVAZ
Dr.Öğr.Üyesi Fatma FIRAT
Öğr.Grv.Dr. Çiğdem KARACA
Öğr.Grv.Dr. Ebru KÖKEN

TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING

Ayşe SÜRÜÇ

Cilt/Volume :22 Sayı/Number :2 Nisan / April 2021

Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months

KOCATEPE TIP DERGİSİ
KOCATEPE MEDICAL JOURNAL

Yazışma adresi/Correspondence address:

Prof.Dr. Tolga ERTEKİN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Zafer Sağlık Külliyesi
Dört Yol Mah. 2078 Sok. No:3
03200, AFYONKARAHİSAR
Tel: 0 272 246 33 01
0 272 246 33 03
e-posta: ktd@afsu.edu.tr
<http://kocatepetipdergisi.afsu.edu.tr/>

Yayın Sekreteri: Ayşe SÜRÜÇ

ISSN 1302-4612
e-ISSN 2149-7869

Cilt/Volume 22 Sayı/Number 2 / Nisan / April 2021

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

- Prostat Kanserinde Pelvik Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi ve Eş Zamanlı Ek Doz Tedavi Planlamalarında Dozimetrik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Aysun İNAL, Evrim DUMAN.....80-87

- Proksimal Femoral Çivi Çıkarımı Sonrasında Oluşan Vida Deliği Defektlerinde Kırık Riskinin Önlenmesinde Modüler Protez Çivi Kombinasyonunun Etkinliği ve Güvenliğinin İncelenmesi: Karşılaştırmalı Deneysel Çalışma

Mehmet Nuri KONYA, Recep ALTIN, Uğur YÜZÜGÜLDÜ.....88-92

- Şaşılıkta Ekstraoküler Kaslarda Kalsiyum Adenozin 5' Trifosfataz Aktivitesi

Vildan TOĞRUL, Nesrin TUTAŞ GÜNAYDIN, Burak TANYILDIZ.....93-97

- Yaşlı Sıçanlarda Agmatin Takviyesi Ve Aerobik Egzersizin Uzaysal Öğrenme Üzerine Etkisi

Mustafa Savaş TORLAK, Nilsel OKUDAN, Muaz BELVİRANLI.....98-105

- Çocuklarda Derin Boyun Enfeksiyonları; Üçüncü Basamak Hastanesi Verileri

Özlem TEZOL, Mehmet ALAKAYA, Necdet KUYUCU.....106-111

- Sağlık Personelinde Bel Ağrısı ve Bel Ağrısını Etkileyen Faktörler: Kesitsel Bir Çalışma

Eyyüp DEMİRPOLAT, Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL, Osman KURT.....112-118

- Diyabetik Hastalarda İlaç Dışı Bitkisel Ürün Veya Diğer Yöntemlerin Kullanımı

Uğur ERGÜN, Ahmet ÜRK, Ali KIRIK, Ayşe UYSAL, MustafaEROĞLU.....119-124

- Rekürrentve/veya Metastatik Jinekolojik Tümörlerde Tedavi Öncesi Nötrofil-Lenfosit Oranı ve Trombosit-Lenfosit Oranı Terapötik Etkiye Sahip Midir?

Özlem YETMEN DOĞAN, Makbule EREN125-131

- Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğine Başvuran Kanser Hastalarının Değerlendirilmesi

Sümevra ALAN YALIM, Mükremin UYSAL.....132-137

➤ Subklinik Hipotiroidinin Tip 2 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi

Merve HAFIZOĞLU, Memnune Sena ULU, Sinan KAZAN, Erhan BOZKURT.....138-142

OLGU YAZISI / CASE REPORTS

➤ Fallop Tüplerinin Nadir İnflamasyonu: İki Ksantogranüloamatöz Salpenjit Olgusu

Figen ASLAN, Nevroz ALIŞ SÖYLEYİCİ, Akın USTA.....143-146

DERLEME YAZISI / REVIEW

➤ Besinsel Antioksidan Bileşenlerinin Maternal ve Fetal Sağlık Üzerine Etkileri

Büşra DEMİRER, Hülya YARDIMCI.....147-154

PROSTAT KANSERİNDE PELVİK YOĞUNLUK AYARLI RADYASYON TEDAVİSİ VE EŞ ZAMANLI EK DOZ TEDAVİ PLANLAMALARINDA DOZİMETRİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF DOSIMETRIC PARAMETERS FOR PELVIC INTENSITY RADIOTHERAPY AND SIMULTANE INTEGRATED BOOST TREATMENT PLANS IN PROSTAT CANCER

Aysun İNAL, Evrim DUMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çalışmada, pelvik radyoterapi ve prostata eşzamanlı ek doz (SIB) uygulanmış prostat kanserli hastalarda, konformal radyoterapi (3BKRT) çalışması temel alınarak, 3 farklı Yoğunluk Ayarlı Radyasyon Tedavisi (IMRT) tedavi tekniğine ait iki farklı Uygunluk indeksi (CI), Kritik Organ Skorlama İndeksi (COSI), Tümör Kontrol Olasılığı (TCP) ve Normal Dolu Komplikasyon Olasılığı (NTCP) hesaplamaları ile Doz Volüm Histogramları (DVH) parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde tedavi görmüş 5 prostat kanserli hasta için tedavi planlama sisteminde 3BKRT ve farklı IMRT tekniklerinde toplam 20 plan yapılmıştır. Planların değerlendirilmesinde; tüm planlanan hedef hacimler (PTV) için Homojenite İndeksi (HI), Ortalama Doz (D_{ort}), TCP ve iki farklı CI değeri hesaplanmıştır. Rektum, mesane, ince barsak ve femur başı için DVH verileri, NTCP ve COSI hesaplamaları yapılmış ve değerlendirmeye alınmıştır. Normal doku için reçete edilen dozun yarısını alan hacim (V_{40Gy}) ile %90'nı alan hacim (V_{72Gy}) değerlendirilmiştir.

BULGULAR: PTV2 ve PTV3 için $RTOGCI$ değerleri 3BKRT için IMRT teknikleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak 1'e daha yakın bulunmuştur (sırasıyla, $P = 0.007$ ve $P=0.008$). $PADDICKCI$, PTV1 ve PTV2 ortalama değerleri, 3BKRT planlarının IMRT planlarından önemli ölçüde daha kötü olduğunu ortaya koydu (sırasıyla, $P = 0.011$ ve $P=0.009$). PTV1 için, CI değerlendirmesine göre 9IMRT planı daha iyi iken, TCP değerlendirmesinde sonuç 7IMRT planı lehine bulunmuştur. Mesane ve rektum için en iyi plan 7IMRT bulunmuştur. İnce barsak için 195 cc hacmin aldığı doz 3BKRT'de en az iyi iken, NTCP ve COSI değerlendirmesinde sonuç 5IMRT lehine bulunmuştur. Normal doku için reçete edilen dozun yarısını alan en düşük hacim hem DVH hem de COSI değerlendirmesinde 7IMRT için bulunmuştur (sırasıyla; %5.7 ve 0.62).

SONUÇ: Çalışmada, $RTOGCI_{PTV1}$ için en iyi tekniğin 3BKRT olarak bulunması değerlendirmede hataya yol açmaktadır. Bu da çoklu PTV tanımlamalarında bu indeksin gerçekte bağdaşmadığını göstermektedir. Diğer bir indeks olan $PADDICKCI$, hem PTV hem de PTV yakınlarındaki organları dikkate alır. Fakat bu indeks, SIB planlarının değerlendirmesinde ayrıca bir denkleme gerektirmektedir. Bu nedenle, TCP ve NTCP radyobiyojik değerlendirme parametrelerini, birden fazla plan arasından uygulanabilir olanını seçmek için önemli araçlar olarak görüyor ve kullanılmasını öneriyoruz.

ANAHTAR KELİMELELER: Prostat kanseri, Radyoterapi, Tedavi Planlama

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to compare two different Conformity Index (CI), Critical organ scoring index (COSI), Tumor control probability (TCP) and Normal Tissue complication probability (NTCP) calculations, and Dose Volume Histogram (DVH) parameters of 3 different IMRT treatment techniques in prostate cancer patients who underwent pelvic radiotherapy and prostate simultane integrated boost (SIB).

MATERIAL AND METHODS: In this study, a total of 20 plans with conformal radiotherapy (3DCRT) and different intensity modulated radiotherapy (IMRT) techniques were made in the treatment planning system for 5 prostate cancer patients who had been treated in our clinic. In the evaluation of plans; homogeneity index (HI), mean dose (D_{mean}), TCP and two different CI values were calculated for all planning target volumes (PTV). Also, DVH data, NTCP and COSI calculations for the rectum, bladder, small intestine and femoral head were found and evaluated. For normal tissue, the volume receiving half of the prescribed dose (V_{40Gy}) and the volume receiving 90% (V_{72Gy}) were evaluated.

RESULTS: The $RTOGCI$ mean values for PTV2 and PTV3 were significantly closer to 1 with IMRT plans when compared to 3DCRT plan ($P=0.007$ and $P=0.008$, respectively). The $PADDICKCI$ mean values for PTV1 and PTV2 revealed that 3DCRT plans were significantly worse than IMRT plans ($P=0.011$ and $P=0.009$, respectively). For the PTV1, according to the CI assessment, the 9IMRT plan was found to be the best, whereas the TCP assessment found the result in favor of the 7IMRT plan. The best plan for bladder and rectum was found 7IMRT. Although the small bowel volume of 195 cc was the best in 3DCRT, the results in the NTCP and COSI evaluation were in favor of 5IMRT. In addition, the lowest volume receiving half of the dose prescribed for normal tissue was found for 7IMRT in both DVH and COSI evaluation. (5.7% and 0.62, respectively).

CONCLUSIONS: In the study, the best technique for $RTOGCI_{PTV1}$ was found to be 3DCRT, which leads to error in the evaluation. This shows that this index is incompatible with reality in multiple PTV definitions. Another index, $PADDICKCI$, takes into account the PTV and the organs at risk vicinity of the target. However, this index requires an additional equation in the evaluation of SIB plans. Therefore, we consider the use of TCP and NTCP radiobiological evaluation parameters as important tools for selecting the most applicable from multiple plans.

KEYWORDS: Prostate Cancer, Radiotherapy, Treatment Planning

Geliş Tarihi / Received: 11.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Aysun İNAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü

E-mail: aysuntoy@yahoo.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-1647-9787, 0000-0002-6162-9772

GİRİŞ

Erkeklerin yaklaşık %11,6'sına prostat kanseri tanısı konmaktadır (1). Prostat kanserli hastalarda, bireysel risk faktörüne bağlı birkaç tedavi seçimi uygulanabilmektedir (2 - 5). Hastaların yaklaşık %90'unda prostata sınırlı hastalık vardır (6) ve bu hastalarda uygulanabilecek modern tedavi yöntemleri aktif takip, radikal prostatektomi veya küratif radyoterapidir (7 - 9). Radyoterapide, konvansiyonel fraksiyone, hipofraksiyone veya hipofraksiyone eşzamanlı ek doz (SIB) ile konvansiyonel fraksiyone radyoterapi gibi çok çeşitli doz rejimleri uygulanır (10 - 11). Prostat kanseri radyoterapisinde, üç boyutlu radyasyon tedavisi (3BKRT) yerini neredeyse tamamen yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisine (IMRT) bırakmıştır (12 - 16). IMRT' de SIB tekniği, ışınlama alanı içinde farklı bölgelere farklı toplam doz uygulamalarına izin verebilmektedir (17).

SIB-IMRT çoklu hedef hacimler için verilecek günlük fraksinyasyon dozlarında değişime yol açar. Düşük günlük dozlarda yapılan planlarda tümör kontrol olasılığı (TCP) azalması ihtimali var iken yüksek günlük dozlarda hedef hacme yakın normal dokular için normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) artması ihtimali doğmaktadır (18).

The International Commission on Radiation Units and Measures (ICRU) 83 nolu raporunda tedavi planlarının karşılaştırmasını üç seviyede tanımlamıştır (19). Seviye 1, iki boyutlu doz dağılımını değerlendirdiği için günümüzde kullanımını yitirmekle beraber, seviye 2, hedef hacim ve kritik organlar için volümetrik doz değerlendirmesini önermektedir. Bu seviye genişletildiğinde, doz hacim histogramlarının yanı sıra, homojenite indeksi (HI) ve konformite indeksi de (CI) değerlendirmeye dahil edilebilir. (20, 21).

Seviye 3, TCP ve NTCP gibi radyobiyojik değerlendirmeleri içermekle beraber günümüzde kullanımı çok yaygın değildir. Doz volüm histogramları (DVH) üzerinden değerlendirme yapmak hala klinik gereksinimleri karşılayan en temel yöntemdir. En iyi planı seçmek için, DVH ve izodoz dağılımının ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi deneyimli bir hekim tarafından yapılmalıdır (22).

CI hesaplamalarında, farklı hesaplama yöntemleri ve yaklaşımlar söz konusudur. Fakat hala bazı belirsizliklere sahip olduğu için plan değerlendirmede yaygın bir kullanım alanına sahip değildir (23). CI' nin yetersiz kaldığı alanlardaki boşlukları tamamlamak için kritik organ skora indeksi (COSI) önerilmiştir (24). COSI bu amaç için türetilmiş bir hesaplama modelidir.

Bu indeks hem hedef hacim kapsamını hem de kritik organ dozlarını dikkate alır. COSI' nin temel avantajı, farklı kritik organlarda ayırt edici özellikte olmasıdır (24).

Bu çalışmada, pelvik radyoterapi ve prostata SIB uygulanmış prostat kanserli hastalarda, 3BKRT çalışması temel alınarak, 3 farklı IMRT tedavi tekniğine ait iki farklı CI, COSI, TCP ve NTCP hesaplamaları ve DVH parametreleri bulunmuştur.

Çalışmada, elde edilen tüm dozimetrik değerlendirme parametrelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Prostat radyoterapi uygulanan 5 prostat kanser olgusuna ait toplam 20 bilgisayarlı planlama verisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Simülasyon ve Konturlama

Her hastanın uygun sabitleme malzemesi eşliğinde, supin pozisyonda, eller göğüs üzerinde, mesane dolu olarak, 2,5 mm kesit aralığı ile üst abdomenden perine altına kadar, bilgisayarlı tomografi (GE-Lightspeed 64, GE, ABD) cihazında radyoterapi planlama amaçlı intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınmıştır.

Üç farklı tedavi hacmi tanımlanmıştır. Gross tümör hacmi (GTV) tanımlaması yapılmadan prostatın kendisi klinik hedef hacim (CTV) olarak kabul edilmiştir. TCP hesaplanabilmesi için prostata hiç marj verilmeden planlanan hedef hacim (PTV) 1 oluşturulmuştur. İnternal hareket ve set-up belirsizliklerini içerecek şekilde prostata 10 mm marj verilerek PTV2 tanımlanmıştır.

L5/S1 aralığına kadar internal ve external iliak lenf nodları, S1-S2 aralığında presakral lenf nod-

ları, obturator lenf nodları ve seminal veziküller pelvik tedavi alanı CTV' sine eklenmiş ve 7 mm marj verilerek PTV3 oluşturulmuştur.

Mesane tamamı, anal kanaldan sigmoid kıvrımına kadar rektum, bilateral femurlar ve PTV3'ü çevreleyen ince barsaklar konturlanarak riskli organ (RO) olarak tanımlanmıştır. Tedavi alanı içerisinde kalan, PTV3 dışında ki tüm dokular normal doku (ND) olarak tanımlanmıştır.

Planlama

XiO (CMS, Elekta, Stockholm, İsveç) tedavi planlama sisteminde farklı alan sayıları ve açılar kullanılarak, biri 3BKRT, diğer üçü IMRT tekniği olmak üzere 4 farklı tedavi planı oluşturuldu. Tedavi şeması 3BKRT'de 18 Mega Volt (MV) foton için 1.8 Gy x 25 fr (PTV3), 1.8 Gy x 16 fr (PTV2) ve 1.8 Gy x 3 fr (PTV1) ile toplam 79.2 Gy iken, her üç IMRT'da 6 MV foton için 1.8 Gy x 25 fr (PTV3) ve PTV1/PTV2 hacimlerine 2.06 Gy x 17 fr/1.71 Gy x 17 fr olacak şekilde SIB tekniği ile toplam 80 Gy olarak hesaplanmıştır. Her bir plan hedef hacmin %95'inin toplam dozun % 98'ini alacak şekilde ayarlanmıştır.

Hesaplamalarda, süperpozisyon – konvolüsyon algoritması kullanılmış ve IMRT planları dur – ışınla (step and shoot) tekniği ile optimize edilmiştir. Planlama teknikleri (PT) ve kullanılan gantri açıları aşağıda gösterilmiştir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Planlama Teknikleri ve Gantri açıları

Planlama Adı	Planlama tekniği	Gantri Açılı (Derece)
3BKRT	4 alan 3BKRT	0, 270, 90 ve 180
5IMRT	5 alanlı IMRT	0, 75, 135, 225 ve 285
7IMRT	7 alanlı IMRT	0, 51,102, 153, 204,255 ve 306
9IMRT	9 alanlı IMRT	0, 40, 80, 120, 160, 200, 240, 280, 320

COSI hesaplarında seçilen tolerans dozların kapsadığı hacim (V) ince barsak ve femur başları için 30 Gy (V_{30Gy}) rektum ve mesane için 40 Gy (V_{40Gy}) olarak belirlenmiştir. Normal doku için ise reçete edilen dozun %50'si olan 40 Gy (V_{40Gy}) tolerans doz olarak kabul edilmiştir.

Seçilen tolerans dozların sardığı hacimler tedavi planlama sistemi (TPS) yardımı ile geometrik alanlara dönüştürülmüştür. Oluşturulan bu alanlar RO değerlendirmesi için COSI hesaplamalarında kullanılmıştır.

Plan Değerlendirmesi

Planların değerlendirilmesinde PTV1 için TCP, Dort ve HI bakılırken, tüm PTV' ler (PTV1, PTV2 ve PTV3) için RTOGCI ve PADDICKCI değerleri hesaplanmıştır. Rektum, mesane ve femur başı için 30, 40, 45 ve 50 Gy doz alan hacim (V_{30Gy}, V_{40Gy}, V_{45Gy} ve V_{50Gy}) değerleri DVH verilerinden bulunmuş ve değerlendirmeye alınmıştır. Her iki femur başının ortalaması alınmış ve tek organ olarak değerlendirilmiştir. İnce barsak için, 15, 30, 40 ve 45 Gy aşan doz hacmi (V_{15Gy}, V_{30Gy}, V_{40Gy}, V_{45Gy}) ve 195 cc hacmin aldığı doz (D_{195cc}) değerlendirilmiştir. Normal doku için ise reçete edilen dozun yarısını alan hacim (V_{40Gy}) ile %90'nı alan hacim (V_{72Gy}) değerlendirilmiştir. Ayrıca tüm riskli organlar için NTCP ve COSI hesaplaması yapılmış ve değerlendirmeye dahil edilmiştir.

Tüm PTV' ler için yapılan RTOGCI hesaplaması (23) denklem 1 'de görülmektedir. Burada PIV referans izodoz hacmini gösterirken TV hedef hacmini (PTV) göstermektedir.

$$CI_{RTOG} = \frac{PIV}{TV} \quad (1)$$

PADDICKCI hesaplaması (25) denklem 2'de tanımlanmaktadır. Burada; TVPIV referans izodoz ile kapsanan TV hacmidir.

$$CI_{PADDICK} = \frac{TV_{PIV}}{PIV} \times \frac{TV_{PIV}}{TV} \quad (2)$$

Ek olarak, HI (19) denklem 3'e göre hesaplanmıştır. TV'nin %2, %50 ve %98'lik hacimler D_{%2}, D_{%50} and D_{%98}, olarak tanımlanmıştır.

$$HI = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}} \quad (3)$$

COSI değerleri (25) denklem 4'e göre hesaplanmıştır. Denkleme göre, V(OAR)_{>tol} ilgili organın tolerans dozdan daha fazla alan hacmidir. TCV referans izodoz (PIV) ile kapsanan hedef hacmidir.

$$COSI = 1 - \frac{V(OAR)_{>tol}}{TCV} \quad (4)$$

Çalışmada, tüm planlar için TCP (%) hesaplanmıştır. Hesaplama, Lineer kuadratik hücre sağ

kalım modeli (LQ) kullanılarak XiO TPS'de hesaplanmıştır (26 - 28). TCP modeline ait denklem (denklem 5) ve modeli oluşturan parametrelere ait denklemler (denklem 6 - 10) aşağıda tanımlanmıştır.

$$N_s = N_0 \cdot e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (5)$$

Ns: Işınlama sonrası hayatta kalan hücrelerin sayısı

N0: Tümör hücrelerinin ilk sayısı

$$N_s = \sum_{i=1}^n [N_{0,i} \cdot e^{-(\alpha D_i)}] \quad (6)$$

$$= \frac{N_0}{n} = \frac{\rho \cdot V}{n} = \frac{\text{Tümör hücre yoğunluğu} \times \text{tümör hacmi}}{\text{tümör voksellerinin sayısı}}$$

(7)

ρ (hücre/cc) = tümörün kolojenik hücre yoğunluğu ($\rho = 8 \times 10^5$ hücre/cc)

α_{ort} (1/Gy) = lineer radyoduyarlılık terimi ($\alpha_{ort} = 0.35$ 1/Gy)

α = standart sapma ($\alpha = 0.05$)

D_i = 'i' voxel doz

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T_{eff}} \text{ ve } T' = T - T_k \quad (8)$$

T_{eff} (days) = Tümör kolojenlerinin etkin ikilenme zamanı ($T_{eff} = 7$ gün)

T_k (days) = İlk tedavi ve tümör proliferasyonunun başlangıcı arasındaki gecikme süresi ($T_k = 5$ gün).

T (gün) = Radyoterapi tedavisinde tedavi günü ($T = 58$ gün)

$$N_s = N_0 \cdot e^{[-n(\alpha D + \beta D^2) + \lambda T']}$$

(9)

Denklem 10:

$$TCP = e^{-N_s}$$

(10)

Lyman modeline göre (29), NTCP hesaplaması denklem 11-14 arasında görülmektedir.

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-t^2/2} dt \quad (11)$$

$$t = \frac{[D - TD_{50}(v)]}{m * TD_{50}(v)} \quad (12)$$

$$v = V/V_{ref} \quad (13)$$

$m = NTCP$ ve doza bağlı eğriden tanımlanan parametre

V_{ref} = Işınlanan referans dozu alan volüm

TD_{50} (1) = Referans hacimde % 50 komplikasyon olasılığına neden olan doz

$TD_{50}(u)$ = Kısmi hacimde % 50 komplikasyon olasılığına neden olan doz

$$TD(u) = TD(1) * u^{-n} \quad (14)$$

n = Hacme bağlı tanımlanan parametre

Riskli organlar için hesaplanan n , m ve TD_{50} değerleri ve tolerans dozu geçmesi durumunda toksisite son noktaları belirlenmiştir (30) (**Tablo 2**).

Tablo 2: Normal doku tolerans verilerinin analitik fonksiyonlarla değerlendirilmesi (30). TD_{50} (5 yıllık %50 komplikasyon olasılığı), n (Volüm bağımlı tanımlanan parametre) ve m (NTCP ile doza bağlı tanımlanan parametre) değerleri yer almaktadır.

Organ	Referans Volüm	n	m	TD_{50}	Son Nokta
Rektum	Tüm Organ	0,12	0,15	80	Şiddetli proktit/nekroz/stenoz/fistül
Mesane	Tüm Organ	0,50	0,11	80	Semptomatik kontraktür/hacim kaybı
Femur Başı	Tüm Organ	0,25	0,12	65	Nekroz
İnce Barsak	Tüm Organ	0,15	0,16	55	Obstrüksiyon/Perforasyon

ETİK KURUL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2018 karar tarihli 2-12 sayılı etik kurul izni alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences version 15.0 (SPSS Inc., LEAD Technologies, 1991/Charlotte, North Carolina/USA) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılması Friedman test and Wilcoxon signed-rank test ile yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı değer olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada her bir hasta için 4 farklı plan değerlendirildi (toplam 20 plan). Tüm planlarda, PTV için tanımlanan dozun %98'nin PTV hacimlerinin %95'inin alması sağlanmıştır. Tüm planlarda seminal vezikül ortalama dozu 70 ± 4 Gy olarak bulunmuştur. Optimizasyon sırasında her bir organın önceliği (sayısının fazlalığı ile doğru orantılı olan "+" sembolleri ile işaretlenerek), planlama teknikleri, DVH değerlendirme para-

metrelerine göre tablo oluşturulmuştur. Hedef için CI, HI ve TCP değerleri, riskli organlar için COSI ve NTCP değerleri 4 farklı tedavi planı için p değerleri ile birlikte aynı tabloda yer almaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Optimizasyon sırasında her bir organın önceliği, sayısının fazlalılığı ile doğru orantılı olan "+" sembolleri, DVH değerlendirme parametreleri, PTV için CI, HI ve TCP ve riskli organlar için COSI ve NTCP değerlerinin planlama tekniklerine göre değişimi ve p değerleri.

Targit/Organ (öncelik)	Değerlendirme Parametreleri	Tedavi Planlama Sonuçları					p
		Planlama direktifleri	3BKRT	5IMRT	7IMRT	9IMRT	
PTV (****)	D _{95%}	≈8000	7922,6	8311,2	8292,2	8151,2	0.007
	RTOG CI _{PTV1}	0.8sCI± 1.2	1,82	2,05	2,26	1,86	0,118
	RTOG CI _{PTV2}	0.8sCI± 1.2	1,51	1,02	1,06	0,99	0.007
	RTOG CI _{PTV3}	0.8sCI± 1.2	2,53	2,06	1,94	1,95	0.009
	PAD-DICK CI _{PTV1}	0.8sCI± 1.2	0,40	0,51	0,53	0,56	0,103
	PAD-DICK CI _{PTV2}	0.8sCI± 1.2	0,68	0,91	0,88	0,93	0.011
	PAD-DICK CI _{PTV3}	0.8sCI± 1.2	0,54	0,53	0,47	0,55	0.009
	HI	≤ 0.2	0,02	0,06	0,07	0,06	0.022
	TCP (%)	≈100%	94,93	96,86	97,07	96,35	0.014
	V _{30Gy} (%)	-	92,8	91,6	91,1	92,6	0,668
Rektum (****)	V _{40Gy} (%)	≤ 80%	84,3	88,2	66,9	77,2	0,356
	V _{45Gy} (%)	-	71,9	60,6	50,9	52,98	0,106
	V _{50Gy} (%)	≤ 50%	40,9	38,8	38,2	41,0	0,564
	NTCP (%)	≈0%	6,60	3,90	3,44	4,15	0.012
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,96	0,96	0,96	0,95	0,855
	V _{30Gy} (%)	-	99,9	96,7	91,1	99,30	0,392
Mesane (**)	V _{40Gy} (%)	≤ 80%	93,7	76,36	74,9	77,34	0,178
	V _{45Gy} (%)	≤ 50%	88,3	36,6	42,30	39,81	0.050
	V _{50Gy} (%)	≤ 35%	41,9	26,7	30,2	28,1	0,069
	NTCP (%)	≈0%	1,05	0,53	0,48	0,88	0,053
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,87	0,92	0,91	0,92	0.008
	V _{30Gy} (%)	-	72,4	31,8	36,5	19,0	0.008
Femur başı (+)	V _{40Gy} (%)	-	5,62	5,8	8,01	3,3	0,675
	V _{45Gy} (%)	-	0,57	1,11	3,15	0,9	0,759
	V _{50Gy} (%)	≤ 5%	0,49	0,3	1,10	0,2	0,514
	NTCP (%)	≈0%	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,84	0,95	0,95	0,96	0.014
	D _{15Gy} (cGy)	< 4000	3541	3690	3916	3819	0,145
İnce Barsak (+)	V _{15Gy} (%)	-	77,1	87,1	87,1	91,3	0,260
	V _{30Gy} (%)	-	30,9	42,7	53,6	52,6	0.003
	V _{40Gy} (%)	-	18,5	14,8	17,4	14,7	0,106
	V _{45Gy} (%)	-	11,9	0,98	0,81	0,80	0.026
	NTCP (%)	≈0%	2,18	1,09	1,65	1,62	0,051
	COSI	0.8sCI± 1.2	0,76	0,81	0,78	0,80	0,472

PTV 1 ortalama doz değerleri 3BKRT, 5IMRT, 7IMRT ve 9IMRT tedavi planlarında reçete edilen dozun sırasıyla %100, %104, %103 ve %102'sidir. RTOGCI her üç PTV için hesaplanmıştır ve PTV1 için en düşük, PTV2 ve PTV3 için en yüksek 3BKRT planlama tekniğinde bulunurken; IMRT planları kendi içinde incelendiğinde sonuçlar benzerdir.

Hem PTV1 hem de PTV3 için tüm değerler direktiflerin dışında yer almaktadır (Tablo 3). PAD-DICKCI için ise tüm PTV'ler de en iyi plan 9IMRT olarak görülmekle beraber, en yakın değerlere sahip olan 5IMRT ile arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (PTV1, PTV2 ve PTV3 için p değerleri sırasıyla 0.066, 0.465 ve 0.5). HI değerleri 3BKRT planlarında IMRT planlarına göre daha düşüktür. TCP değerlendirmesinde ise en iyi plan 7IMRT olarak görülmekle birlikte ikinci sırada olan 5IMRT ile arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir (p=0.345).

Rektum için V_{30Gy}, V_{40Gy}, V_{45Gy}, V_{50Gy} değerlendirmesi yapıldığında en iyi plan 7IMRT olarak bulunmuştur. DVH sonuçlarına paralel olarak NTCP değerlendirmesinde de en iyi plan 7IMRT planıdır. En yakın plan olan 5IMRT ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.043).

COSI değerlendirmesine göre ise 9IMRT planı dışındaki sonuçlar aynıdır ve istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır (p=0.855).

Mesane için V_{30Gy}, V_{40Gy} için en iyi plan 7IMRT iken V_{45Gy}, V_{50Gy} için 5IMRT tekniği daha iyi bulunmuştur. İki plan arasındaki farklar V_{30Gy}, V_{40Gy} için istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=1 ve p=0.5). V_{45Gy}, V_{50Gy} için en iyi iki plan 5IMRT ve 9IMRT iken arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla p=0.893 ve p=0.893). NTCP değerlendirmesinde planlar arasında istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte 7IMRT daha az komplikasyon olasılığına sahip bulunmuştur (p=0.053). COSI değerlendirmesinde 5IMRT ve 7IMRT arasında istatistiksel anlamlı fark oluşurken 5IMRT ve 9IMRT arasında istatistiksel anlamlı fark elde edilmemiştir (sırasıyla p=0.043 ve p=0.068).

İnce barsak için; D_{15Gy}(cGy) değerleri içinde en iyi teknik 3BKRT iken sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0.145). V_{15Gy} ve V_{30Gy} parametreleri için en iyi plan 3BKRT olarak bulunurken, en yakın değere sahip 5IMRT ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p=0.043 ve p=0.043). V_{40Gy} ve V_{45Gy} için ise en iyi plan 9IMRT olarak bulunurken en yakın değerlere sahip 5IMRT planı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla p=0.5 ve p=0.686). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, NTCP değerlendirmesinde en düşük komplikasyon olasılığına sahip plan 5IMRT olarak bulunurken; COSI değerlendirmesinde de en iyi plan yine 5IMRT planı olarak bulunmuştur (sırasıyla p=0.051 ve p=0.472).

Femur başı değerlendirmesinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan V_{30Gy} için en iyi plan 9IMRT olarak bulunurken, en yakın plan 5IMRT ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.043). COSI değerlendirmesine 9IMRT ile 5IMRT arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p=0.104).

Ayrıca normal doku değerlendirmesi yapılmıştır. V_{72Gy}; 3BKRT, 5IMRT, 7IMRT ve 9IMRT için sırasıyla %10,0, %8,0, %5,7 ve %5,8 bulunurken V_{40Gy} değerleri sırasıyla %49, %44, %36 ve %38 olarak bulunmuştur. COSI değerlendirmesinde ise 3BKRT, 5IMRT, 7IMRT ve 9IMRT için sırasıyla 0,49, 0,55, 0,62 ve 0,60 olarak bulunmuştur. Her üç değerlendirme parametresine göre en iyi plan 7IMRT tekniğidir.

TARTIŞMA

Bilgisayarlı Tomografi kesitleri üzerinden DVH aracılığıyla yapılan değerlendirme için $RTOGCI$ (23) faydalı bir yardımcıdır. PTV ve PIV ile benzer bir matematiksel hacmi kapsar, CI uzaysal kesişme oranını dikkate almaz ve PTV' deki doz homojenliğini yansıtamaz, bu nedenle izodoz dağılımını incelemek zorunludur (23). Çalışmada, $RTOGCI(PTV1)$ için en iyi tekniğin 3BKRT olarak bulunması değerlendirmede hataya yol açmıştır. Bu da çoklu PTV tanımlamalarında bu indeksin gerçekle bağdaşmadığını göstermektedir. Diğer bir indeks olan $PADDICKCI$, hem PTV hem de PTV yakınlarındaki organları dikkate almaktadır.

Günümüzde karşılaştırma indeksi olarak en geniş kullanım aralığına sahip olmasına rağmen, organlar arasında radyo-duyarlılık farklılaşması olmamasından dolayı yetersizdir (25). Yukarıda bahsedildiği gibi, PTV açısından farklı tedavi planları için yeni bir karşılaştırma indeksine ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Ayrıca, çoklu plan karşılaştırmalarında DVH ve CI değerlendirmeleri açısından fark PTV için önemli değilse, seçim zorlayıcı olabilmektedir. Çok küçük soğuk noktaların bile TCP'de büyük bir azalmaya neden olabileceği bilinmektedir, aynı şekilde sıcak noktalar (eğer sıcak nokta ölçülebilir bir hacme sahipse) de TCP'yi önemli ölçüde değiştirir (31).

Bu nedenle, PTV'deki "soğuk noktalara" duyarlı olan bu TCP denkleminin göz ardı edilebileceği çoklu plan değerlendirmelerinde kritik öneme sahiptir. Çalışmada yer alan 3 farklı PTV hacmi için en fazla dozun verilmesi planlanan (PTV1) dışındaki CI hesaplamalarının denkleminde değişiklik yapılması gerektiği de açıktır. Çünkü söz konusu değerlendirme kriteri, daha az doz verilmesi planlanan PTV hacimleri için karmaşaya yol açmaktadır. Tanımlanan CI denklemleri sadece son reçete edilen doza göre geçerlidir.

Ayrıca SIB uygulaması sırasında, uygulanacak PTV'ler arasındaki düşük miktardaki geometrik ve doz farklılıkları CI hesaplamalarında ayrıca yanığa sebep olabilecektir. Bu sebeple, çoklu planların seçiminde TCP değerlendirmesi oldukça yardımcı olmaktadır. Çalışmada TCP karşılaştırmasına göre en iyi plan 7IMRT tekniği olarak bulunmuştur.

Prostat IMRT planlarında, lenf nodları, seminal vezikül ve prostat için tek fazda SIB ile bizim çalışmamızdaki gibi 2 fazda (Fraksiyone+SIB) tedavisine ait planlar Stavrev ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. Sonuçlara göre tek faz SIB tedavisinin TCP olasılığını arttırırken aynı zamanda NTCP oranında da kayda değer olmayan bir artışa sebep olduğu bulunmuştur (32).

Bizim çalışmamızda, rektum DVH parametreleri ile NTCP değerleri uyumlu olarak en iyi rektum koruyan planın 7IMRT olduğu bulunmuştur.

Mesane düşük doz DVH parametreleri NTCP ile uyumlu bulunurken, yüksek dozlarda 5IMRT planı daha iyi bulunmuştur.

Schlenter ve ark. lokal prostat ışınlamalarında 2Gy fraksiyon dozları ile 76 Gy'e çıkılan tedavilerin SIB ile 80Gy'e çıkıldığında daha iyi TCP değerlerine ulaştıklarını bildirmişlerdir. Fakat rapor edilen hastaların büyük çoğunluğunda orta/büyük barsak problemlerine rastlanmıştır (33).

İnce barsak için düşük dozlarda en iyi plan 3BKRT iken yüksek dozlarda DVH parametreleri ile NTCP ve COSI değerlendirme sonuçları farklı bulunmuştur. 5IMRT tekniğinin daha iyi barsak koruması sağladığı görülmüştür.

Femur başı için hem DVH hem de COSI değerleri en iyi planın 9IMRT olduğunu göstermekle beraber 5IMRT içinde sonuçlar yakın bulunmuştur.

Normal Doku için elde edilen sonuçlara göre de ikincil kanser riski düşünüldüğünde en iyi planın 7IMRT olduğu tüm karşılaştırma parametreleri için aynıdır. Tüm dozimetrik değerlendirmeler kesinlikle hekimler tarafından yapılan doğru organ tanımları ile ilgilidir. Ayrıca doku yapısı, fraksiyonasyonu, organın seri veya paralel olarak adlandırılması gibi değişkenlerin geometrik tanımlardan bağımsız olduğu da göz önünde bulundurulmalıdır (23). Bu nedenle radyobiolojik değerlendirme gelişen teknoloji ile daha da kritik hale gelmiştir (34). NTCP ve TCP hesaplama modelleri, tahminlerin sağlamlığı ve parametre değerlerinin doğruluğundaki şüpheler nedeniyle kullanımı yaygın olarak kabul edilmemiştir (34). NTCP için yetersizlik, sadece ciddi komplikasyonların toksisitenin son noktaları için kabul edilmesindedir.

Bununla birlikte, tedavinin klinik hedeflerinin daha iyi yansması için DVH değerlendirmelerinin biyolojik indekslerle değiştirilmesi gerektiği yaygın olarak bilinmektedir (35). CI hesaplaması, SIB planlarının değerlendirilmesinde ayrıca bir denkleme gerek duymaktadır. Bu nedenle, TCP ve NTCP radyobiolojik değerlendirme parametrelerini, birden fazla plan arasından uygulanabilir olanını seçmek için önemli araçlar olarak görmekte ve kullanılmasını önermekteyiz.

Gelecekte, hasta yaşı, sigara öyküsü, tedavi öncesi organ işlevi, kemoterapi şeması, cerrahi, ışın enerjisi, doz şeması, doz oranı gibi faktörlerin alınmasının NTCP'yi daha doğru, yaygın kullanılan ve önemli bir araç haline getireceği düşünülmektedir. Bu şekilde Prostat için daha kısa sürelerde daha yüksek dozlara çıkılabilecektir.

TEŞEKKÜR

ATL Sağlık Hizmetleri ve Görüntüleme LTD.ŞTİ firmasına, bünyelerinde barındırdıkları Tedavi Planlama Sisteminin kullanılmasındaki desteklerinden ötürü teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute.
2. Grossmann M, Wittert G. Androgens, diabetes and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19:47-62.
3. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:977-983.
4. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *Engl J Med* 2000; 343:78-84.
5. Rodriguez C, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol* 2005; 161:147-152.
6. Gunderson LL (Editör) and Tepper JE. Prostate cancer. In: *Clinical radiation oncology*. 4th edition USA. Elsevier; 2016:1038-1095.
7. Lips IM, van der Heide UA, Haustermans K, et al. Single blind randomized phase III trial to investigate the benefit of a focal lesion ablative microboost in prostate cancer (FLAME-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2011; 12:255.

8. Semerjian A, Pavlovich CP. Extraperitoneal robot-assisted radical prostatectomy: indications, technique and outcomes. *Curr Urol Rep* 2017;18:42.

9. Panje CM, Dal PA, Zilli T, et al. Consensus and differences in primary radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer in Switzerland: a survey on patterns of practice. *Strahlenther Onkol* 2015; 191:778-786.

10. Hocht S, Aebbersold DM, Albrecht C, et al. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2017; 193:1-12.

11. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:799-807.

12. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Reduction of small and large bowel irradiation using an optimised intensity modulated pelvic radiotherapy technique in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:649-656.

13. Cavey ML, Bayouth JE, Colman M, Endres EJ and Sanguineti G. IMRT to escalate the dose to the prostate while treating the pelvic nodes. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:431-441.

14. Alongi F, Fiorino C, Cozzarini C, Broggi S, Perna P, Cattaneo GM et al. IMRT significantly reduces acute toxicity of whole-pelvis irradiation in patients treated with post-operative adjuvant or salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiother Oncol* 2009; 93:207-212.

15. Guerrero UT, Khoo V, Staffurth J, Norman A, Buffa F, Jackson A et al. Intensity-modulated radiotherapy allows escalation of the radiation dose to the pelvic lymph nodes in patients with locally advanced prostate cancer: preliminary results of a phase I dose escalation study. *Clin Oncol (R. Coll. Radiol.)* 2010; 22:236-244.

16. Deville C, Vapiwala N, Hwang WT, Lin H, Ad VB, Tochner Z, et al. Comparative toxicity and dosimetric profile of whole-pelvis versus prostate bed-only intensity-modulated radiation therapy after prostatectomy. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:1389-1396.

17. Arcangeli S, Saracino B, Petrongari MG, Gomellini S, Marzi S, Landoni V et al. Analysis of toxicity in patients with high risk prostate cancer treated with intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated dose escalation to prostate area. 2007; *Radiother Oncol* 84:148-155.

18. Anshuma B, Rakesh K, Narendra K, Arun S, Suresh S. Feasibility of Simultaneous Integrated Boost Intensity Modulated Radiotherapy treatment plans in patients with localized carcinoma prostate. *Clinical Cancer investigation Journal* 2012; (1):4;2016-211.

- 19.** International Commission of Radiation Units and Measurements. ICRU report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *J ICRU* 2010;10(1):1–106.
- 20.** Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, et al. Radiation therapy oncology group: radio-surgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(5):1231–9.
- 21.** Alfonso JC, Herrero MA, Núñez L. A dose-volume histogram based decision-support system for dosimetric comparison of radiotherapy treatment plans. *Radiat Oncol* 2015;10:263.
- 22.** Moore KL, Brame RS, Low DA, Mutic S. Quantitative metrics for assessing plan quality. In: *Seminars in radiation oncology* 2012;22(1): 62-9.
- 23.** Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):333–42.
- 24.** Menhel J, Levin D, Alezra D, Symon Z, Pfeffer R. Assessing the quality of conformal treatment planning: a new tool for quantitative comparison. *Phys Med Biol*; 2006; 51(20):5363.
- 25.** Paddick I. A simple scoring ratio to index the conformity of radiosurgical treatment plans. *J Neurosurg* 2000; 3(93):219–222.
- 26.** Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiologica Oncology* 1984; 23:379-91.
- 27.** Webb S, Nahum AE. A model for calculating tumour control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys Med Biol* 1993; 38:652-66.
- 28.** Nahum AE and Tait DM. Maximising control by customized dose prescription for pelvic tumors. *Advanced Radiation Therapy: Tumour response monitoring and treatment planning*, ed Breit A. (Heidelberg:Springer) 1992; 425-31.
- 29.** Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res* 1985;104(2s):13–19.
- 30.** Burman C, Kutcher G, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):123–35.
- 31.** Tomé WA. and Fowler JF. On cold spots in tumor sub-volumes. *Med Phys* 2002; 29(7):1590–1598.
- 32.** Stavrev P, Hristov D. Prostate IMRT fractionation strategies: two-phase treatment versus simultaneous integrated boost. *Radiol Oncol* 2003; 37(2): 115-26.
- 33.** Schlenter M, Berneking V, Krenkel B, et al. Intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer with simultaneous integrated boost after molecular imaging with 18F-choline-PET/CT *Strahlenther Onkol* 2018; 194:638–645.
- 34.** Li X, Alber M, Deasy J, et al. The use and QA of biologically related models for treatment planning: Short report of the TG-166 of the therapy physics committee of the AAPM. *Medical Physics* 2012; 39(3): 1386–1410.
- 35.** Ling CC, Li XA. Over the next decade the success of radiation treatment planning will be judged by the immediate biological response of tumor cells rather than by surrogate measures such as dose maximization and uniformity. *Med Phys* 2005; 32(7):2189–2192.

PROKSİMAL FEMORAL ÇİVİ ÇIKARIMI SONRASINDA OLUŞAN VİDA DELİĞİ DEFİKTLERİNDE KIRIK RİSKİNİN ÖNLENMESİNDE MODÜLER PROTEZ ÇİVİ KOMBİNASYONUNUN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİNİN İNCELENMESİ: KARŞILAŞTIRMALI DENEYSSEL ÇALIŞMA

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF MODULAR PROSTHETIC NAIL COMBINATION IN THE PREVENTION OF FRACTURE RISK IN SCREW HOLE DEFECTS FOLLOWING PROXIMAL FEMORAL NAIL REMOVAL: A COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY

Mehmet Nuri KONYA¹, Recep ALTIN¹, Uğur YÜZÜGÜLDÜ²

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
²Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Kalça kırıklarında proksimal femur çivisi (PFN) bir tedavi seçeneğidir. Kırıkta kaynamama veya kalçada artroz durumunda implant çıkarılır ve protez ameliyatı gerçekleştirilir. Bu çalışmanın amacı PFN çıkarımı sonrasında uygulanan protezlerin distal kilit vidası delikleri üzerinde oluşturduğu stres dağılımlarını ve subtrokanterek kırık riskini, yeni geliştirilen çivi protez kombinasyonu ve revizyon kalça protezlerinde karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Altı adet yapay femur modelleri (Synbone 2162) kullanıldı. Bu femur modellerine modüler PFN-protez modeli yerleştirildi. Hepsinden boyun vidaları çıkarıldı. Femur boyun kesisi yapıldı, 3 modelden PFN çıkarıldı. Revizyon stem yerleştirildi. 3 modelde modüler PFN-protezin, protez bağlantısı yapıldı. Eksenel basma testi ile distal vida deliğindeki strese bakıldı.

BULGULAR: Altı adet yapay femur üzerinde yapılan çalışmada kontrol grubunda 200N ve üzerinde kuvvetlerde femurda kırık saptandı. Deney grubunda 300N ve üzerinde kuvvet uygulandığında femurda kırık saptandı.

SONUÇ: Yapay femurlarda PFN çıkarımı sonrasında residüel deliklerde oluşan stres dağılımı ve kırık riski değerlendirilmiştir. Yeni tasarlanan modüler çivi protez kombinasyonunun (MNP) distal deliklerinde vida bulunmasından dolayı kırık riskinin revizyon protezi uygulananlara göre daha az olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELELER: Modüler çivi protez, Vida deliği, Periprotetik kırık

ABSTRACT

OBJECTIVE: Proximal femoral nail (PFN) is a treatment of hip fractures. In case of non-union or hip arthrosis, the implant is removed, and prosthetic surgery is performed. This study aims to evaluate the stress distributions on the distal locking screw holes of the prosthesis applied after PFN removal and subtrocanterek fracture risk in a newly developed nail-prosthesis combination and revision hip prosthesis.

MATERIAL AND METHODS: 6 (Synbone 2162) artificial femur models were used. The modular PFN-prosthesis model was placed in these femur models. Neck screws were removed from all. Femoral neck was cut. PFN was removed from 3 models and revision stem was replaced. In 3 models, the modular PFN-prosthesis was attached. The stress on the distal screw hole was examined with the axial compression test.

RESULTS: In this study, we performed on 6 artificial femurs, a fracture in the femur at 200N and above forces was detected in the control group. When 300N and above force was applied in the experimental group, a fracture in the femur was detected.

CONCLUSIONS: Stress distribution and fracture risk in residual holes were evaluated after PFN removal in artificial femurs. The newly designed modular nail prosthesis combination (MNP) was found to have a lower risk of fracture than revision prosthesis due to the presence of screws in the distal holes.

KEYWORDS: Modular nail prosthesis, Screw hole, Periprotetic fracture

Geliş Tarihi / Received: 09.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 17.04.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Doç.Dr.Mehmet Nuri KONYA

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

E-mail: nurikonya@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-5877-8347, 0000-0001-6162-0666, 0000-0002-3378-2497

GİRİŞ

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması, kemik kalitesinin azalması sonucu spontan kırıklara neden olabilecek metabolik bir kemik hastalığıdır. Osteoporoza bağlı proksimal femur kırıkları sık görülür. Yaşlanan nüfusun çoğalmasıyla osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları nedenli kemik kırıklarının görülme sıklığı artmıştır. Bu kırıklar mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır.

Femur shaft kırıklarında tedavi seçenekleri değişiklik gösterir. Proksimal femoral (femur boyun, intertrokanterik, subtrokanterik) kırıklarda internal fiksasyon, parsiyel kalça artroplastisi ve total kalça artroplastisi gibi tedaviler vardır.

Kalça çevresi ve femur cisminde uzanan kırıklarda tedavi çoklu yaklaşımı gerektirmektedir (1).

Yaptığımız kaynak araştırmamızda femur kırığı olan ve opere edilen hastalarda oluşabilecek femur boyun kırıklarının veya cerrahisine yönelik bir yaklaşıma rastlanmadı. Bu vakalarda önceden implante edilen proksimal femur çivisi, başlı başına bir problem teşkil eder ve çıkarılması gerekir. Bu çalışmada modüler parçalar kullanarak bir çivi ve protezi kombine etmek sureti ile implant çıkarma gereksinimini ortadan kaldıran yeni bir implant geliştirmeyi hedefledik. Proksimal femur çivisi kolaylıkla bir kalça protezine dönüştürülebilecektir. Bu tedavi ile hastanın; kan kaybı, operasyon süresi ve enfeksiyon riski azaltılacaktır. Proksimal femoral çivi çıkarımı sonrasında residüel vida deliklerinin yeni kırık oluşumuna olan etkisi ile ilgili literatürde bir çalışmaya rastlanmadı.

Proksimal femur kırıklarının tedavisinde kullanılan proksimal femoral çiviler başarılı implantlardır (2). Komplikasyon olarak kırık hattında nonunion veya kalça eklemde artroz gelişmesi durumunda çivi çıkarımı ve kalça artroplastisi tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmadaki amacımız PFN çıkarımı sonrası yapılan kalça revizyon ameliyatları sonrasında residüel vida deliklerinde oluşacak stres dağılımlarını ortaya koymak ve farklı kalça protezlerinin kırık oluşturma riskini incelemektir. Yeni geliştirilen çivi protez kombinasyonu ile revizyon kalça protezleri maketler üzerinde karşılaştırmalı olarak incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 6 adet yapay kemik Synbone 2162 (Uzunluk: 450 mm, Kondiler genişlik: 85 mm, Boyun açısı: 122°. Anteversion: 15°. Baş çapı: 48 mm, Kanal çapı: 12 mm) kullanılmıştır. Bu femur modellerine modüler PFN-protez modeli yerleştirildi ve tespit edildi. Daha sonra 3 femur modelinde PFN çıkarıldı ve boyun kesisi yapıldı. 12 mm *FORTUNA FEMORAL STEM* (Neologic Sağ. sis. İzmir, Türkiye) revizyon stemi intrameduller kanala yerleştirildi (kontrol grubu).

Diğer 3 femur modelinde ise modüler femoral stemin proksimal kilit vidası çıkarıldı.

Femur boynu kesildi, proksimal bağlantı parçası çıkarıldı ve protez modülü yerleştirildi (deney grubu). Distal kilit vidası çıkarılmadı. Daha sonra test aşamasına geçildi.

Sistemin Mekanik Olarak Modellenerek Test Edilmesi

Fiksasyonu yapılan yapay kemik modellerine biyomekanik karşılaştırma için aksenal basma (eğme) testi yapıldı.

Aksenal Basma (Eğme) Testi

Deneylerde kullanılmak üzere proksimal ve distal aparatlar hazırlandı. Femur modellerinin gerçeğe uygun olarak deneye tabi tutulması için, yüksek yoğunluklu polietilen (Ultra High Molecular Weight Polyethylene) (UHMW-PE 1000) malzemesi kullanılarak, femurun proksimal ve distalindeki anatomik geometrilerine tamamen uygun aparatlar oluşturuldu. Anatomik uygunluğu sağlamak amacıyla, distaldeki aparatın içine plastik çelik macun yerleştirilerek femur modellerinden biri anatomik açığa uygun olarak macuna bastırıldı. Macunun sertleşmesiyle bütün modellerin tam bir uyumla anatomik pozisyonda aparatlara oturması sağlandı. Tespit edilen yapay kemik modellere 2015EMY01 seri numaralı cihaz ile Instron 3300 (High Wycombe, UK) basma çekme cihazı ile anlık hareket merkezinden 5 mm/dk sabit basma ilerleme ile yük uygulanarak sistemin akma mukavemeti belirlendi (**Şekil 1**). Deney sırasında yük-yer değiştirme değerleri kaydedilerek, bu verilerle modellerin sertliği hesaplandı. Uygulanan maksimum yük ve yüklenme hızı ISO 7206-4 standardınca belirlenmiştir. Deney Labiotech Biyoteknoloji Laboratuvarında yapıldı.



Şekil 1: Test düzeneği

ETİK KURUL

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi yerel etik kurulunun 2015/11 tarih 300 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Altı adet yapay femur üzerinde yapılan çalışmada kontrol grubunda 200N ve üzerinde kuvvetlerde femurda kırık saptandı (**Tablo 1**).

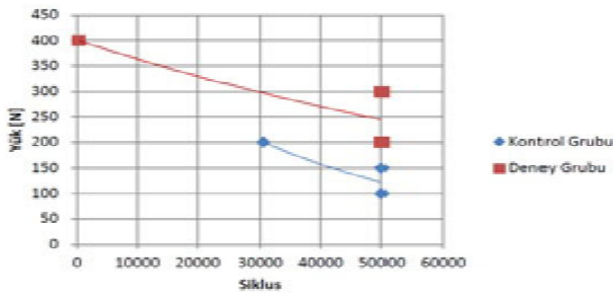
Tablo 1: Kontrol grubu test sonuçları

Numune	Yük(N)	Siklus	Durum
1	200	30523	Kırıldı
2	100	50000	Sağlam
3	150	50000	Sağlam

Deney grubunda 300N ve üzerinde kuvvet uygulandığında femurda kırık saptandı (**Tablo 2**). Çalışmada herhangi bir istatistiksel yöntem kullanılmamıştır (**Şekil 2**).

Tablo 2: Deney grubu test sonuçları

Numune	Yük(N)	Siklus	Durum
1	200	50000	Sağlam
2	400	31200	Kırıldı
3	300	50000	Kırıldı



Şekil 2: Yük siklus diagramı

TARTIŞMA

Ortalama yaşam süresinin uzaması ve insanların yaşlanmasına bağlı trokanterik femur kırıkları görülme oranı artmıştır. İlk tedavi seçeneği

olarak hastalara parsiyel kalça protezi uygulanmamalıdır (3). Kalça kırıklarının tedavisinde çivi veya plak ile tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. PFN trokanterik kırık hastaları için oldukça fazla uygulanan stabil yöntemlerden biridir (4). Yaşa bağlı komplikasyon gelişmemesi için erken mobilizasyon önemlidir (5). İleri yaş hastalarda yük vermeden mobilizasyon mümkün olmayabilir. Bundan dolayı trokanterik kırıklarda kırık tespiti ve materyali biyomekanik açıdan oldukça kuvvetli ve stabil olmalıdır (6). Kırık iyileşmesinde hastaya veya cerraha bağlı olarak yetersizlikler görülebilir (7). Kırığın tipi, yetersiz kırık tespiti ve yetersiz kemik kalitesine bağlı olarak yetmezlikler oluşabilmektedir (8, 9).

Nonunion kalça kırıkları tedavileri sonrasında görülebilen başlıca komplikasyonlardandır (10).

İnternal fiksasyon sonrası komplikasyon oranı kırığın tipine ve hastanın yaşına göre %49 olduğu ve bu olguların %20-36'sında tekrar ameliyat ihtiyacı ameliyat sonrası ilk iki senede görüldüğü bildirilmiştir (11, 12). Kalça kırığı tedavisi sonrası kırık kaynaması iyi olmasına karşın bazı hastalarda avasküler nekroz ve artroz gelişebilir. Artroz gelişmesi sonrası hastanın günlük aktivitesi ve fonksiyonu azalacağından revizyon cerrahisi ihtiyacı gelişir (13). Başarısız internal tespit sonrası uygulanan protezlerle ilgili yapılan yapılan bir çalışmada, Chen ve ark. uzun stemli artroplastisi sonrasında, distal vida deliklerinde oluşan stresin kısa stemlere göre daha az olduğunu bildirmiştir (14). Modüler protezlerin amacı, genellikle tümör rekonstrüksiyon artroplastileri ve revizyon kalça artroplastisi operasyonları olarak sayılabilmektedir. İstenilen boyda ve femurun medullasına uygun kalınlıkta yerleştirilen stem, anteversiyon açıları kolaylıkla değiştirilen proksimal parça ile birleştirilmektedir (15). Modüler kalça protez-intramedüller çivi kombinasyonu ile ilgili olarak literatürde bir kaynağa ulaşılamadı. Langenhan ve ark. periprostetik femur kırıklarının tedavisinde kullandığı distali modüler bir stemden söz edilmektedir (16). Modüler intramedüller çivi olarak da Garnavos ve ark. tarafından dizayn edilen bir humerus intramedüller çivisi dizayn edilmiştir (17). Vida çıkarımı sonrası residüel vida deliklerinde stres artırımına bağlı spontan veya minör travma sonrası kırık gelişme riskiyle ilgili makaleler yayınlanmıştır.

Hayvan modellerinde residüel delikte fibröz doku gelişimi, arkasından süngersi kemik gelişimi ve lameller kemik gelişiminin 3 ila 6 hafta arasında geliştiği gösterilmiştir (18, 19). Johnson ve ark. yapmış olduğu çalışmada, delik açılan fibula kemiklerinde kırık oluşması, sağlam kemiğe oranla yaklaşık %60 daha az uygulanan kuvvetle oluştuğu tespit edilmiştir (20). Yeni geliştirilen Modüler çivi protez kombinasyonu (MNP)'nin biyomekanik olarak dayanıklı olduğu bir başka çalışmada gösterilmiştir (2).

Yapmış olduğumuz çalışmada; Yapay femur kemiklerinde PFN çıkarımı sonrasında residüel deliklerde oluşan stres gerilimleri ve kırık riski değerlendirildi. Yeni geliştirilen MNP'nin distal deliklerinde vida bulunmasından dolayı kırık riskinin revizyon protezi uygulanan gruba göre daha az olduğu saptandı. MNP'nin çivi kısmını femur medullasından çıkarılmadığından ve tekrar medulla içerisinde işlem yapılmadığından revizyon protezlerine göre morbidite ve mortalitede ciddi oranda azalma olacağı kanısındayız. PFN'nin protez ile revizyonu sırasında uzun stemli revizyon protezlerinin tercih edilmesinin daha uygun olacağı kanısındayız.

Deney ve kontrol gruplarında üçer adet toplam altı adet numuneye biyomekanik test uygulandı. Numune sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlılığıdır.

TEŞEKKÜR

Bu proje 17. KARIYER.107 kararı ile Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyonu Birimi tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Miller BJ, Lu X, Cram P. The trends in treatment of femoral neck fractures in the Medi care population from 1991 to 2008. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95(18):e132.
2. Konya MN, Korkusuz F, Maralcan G, Demir T, Aslan A. The use of a proximal femoral nail as a hip prosthesis: A biomechanical analysis of a newly designed impant. *Proc Inst Mech. Eng H* 2018;232(2):200–6.
3. Huang J, Shi Y, Pan W, Zhen W, Dong Y, Bai Y. Bipolar Hemiarthroplasty should not be selected as the primary option for intertrochanteric fractures in elderly patients. *Sci Rep* 2020; 16(1):1–5.
4. Hao Y, Zhang Z, Zhou F, Ji H, Tian Y, Guo Y, et al. Risk factors for implant failure in reverse oblique and transverse intertrochanteric fractures treated with proximal femoral nail antirotation (PFNA). *J Orthop Surg Res* 2019;4(49):10–7.

5. Weller I, Wai EK, Jaglal S, Kreder HJ. Trauma the effect of hospital type and surgical delay on mortality after surgery for hip fracture. *J Bone Jt Br* 2005; 87(3):361–6.
6. Parker MJ, Handoll HH. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):134–5.
7. Nherera L, Trueman P, Horner A, Watson T, Johnstone AJ. Comparison of a twin interlocking derotation and compression screw cephalomedullary nail (InterTAN) with a single screw derotation cephalomedullary nail (proximal femoral nail antirotation): a systematic review and meta-analysis for intertrochanteric. *J Orthop Surg Res* 2018; 2;13(1):46.
8. Anglen JO, Weinstein JN, American Board of Orthopaedic Surgery Research Committee. Nail or plate fixation of intertrochanteric hip fractures: changing pattern of practice. A review of the American Board of Orthopaedic Surgery Database. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(4):700–7.
9. Haidukewych GJ, Berry DJ. Hip arthroplasty for salvage of failed treatment of intertrochanteric hip fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85(5):899–904.
10. Birli T, Birle A. Proksimal femur kaynamamaları. *TOT-BİD Derg* 2017;16:562–7.
11. Haidukewych GJ. Intertrochanteric fractures: ten tips to improve results. *Instr Course Lect* 2010;59:503–9.
12. Lu-Yao GL, Keller RB, Littenberg B, Wennberg JE. Outcomes after displaced fractures of the femoral neck. A meta-analysis of one hundred and six published reports. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(1):15–25.
13. Aksu N, Işıklar ZU. Kalça Kırıkları. *TOTBİD Derg* 2008;7:8–19.
14. Chen DW, Lin C-L, Hu C-C, Tsai M-F, Lee MS. Biomechanical consideration of total hip arthroplasty following failed fixation of femoral intertrochanteric fractures - a finite element analysis. *Med Eng Phys* 2013;35(5):569–75.
15. Weiss RJ, Beckman MO, Enocson A, Schmalholz A, Stark A. Minimum 5-year follow-up of a cementless, modular, tapered stem in hip revision arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011;26(1):16–23.
16. Langenhan R, Trobisch P, Ricart P, Probst A. Aggressive surgical treatment of periprosthetic femur fractures can reduce mortality: comparison of open reduction and internal fixation versus a modular prosthesis nail. *J Orthop Trauma* 2012;26(2):80–5.
17. Garnavos C, Lasanianos N, Kanakaris NK, Arnaoutoglou C, Papatheanasopoulou V, Xenakis T. A new modular nail for the diaphyseal fractures of the humerus. *Injury* 2009;40(6):604–10.
18. Landry PS, Marino AA, Sadasivan KK, Albright JA. Bone injury response. An animal model for testing theories of regulation. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(332):260–73.

- 19.** Frankel VH, Burstein AH. The biomechanics of refracture of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1968;60:221–5.
- 20.** Johnson BA, Fallat LM. The effect of screw holes on bone strength. *J Foot Ankle Surg* 1997;36(6):446–51.

ŞAŞILIKTA EKSTRAOKÜLER KASLARDA KALSİYUM ADENOZİN 5' TRİFOSFATAZ AKTİVİTESİ

CALCIUM ADENOSINE 5' TRIPHOSPHATASE ENZYME ACTIVITY IN EXTRAOCULAR MUSCLES IN STRABISMUS

Vildan TOĞRUL¹, Nesrin TUTAŞ GÜNAYDIN², Burak TANYILDIZ²

¹İstanbul Medamerikan Tıp Merkezi Oftalmoloji Anabilim Dalı

²İstanbul Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Oftalmoloji Kliniği

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışma ekstraoküler kaslardaki kalsiyum adenzin 5'-trifosfataz Ca²⁺-ATPaz enzim aktivite düzeyinin şaşılık ve kontrol gruplarında değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Şaşılık grubu (grup 1), horizontal kaslarına rezeksiyon yapılan 19 hastanın 20 gözünden oluşmuştur. Daha önce organ nakli için gözünü bağışlamış, ölüm nedeni belli, herhangi bir sistemik ya da göz hastalığı olmayan 5 göz ise kontrol grubu (grup 2) olarak alınmıştır. Her iki gruba aynı miktarda rezeksiyon uygulanmıştır. Enzim aktivitesi, Ca²⁺-ATPaz aktivitesi sırasında açığa çıkan inorganic fosfat (Pi) düzeyi ile ölçülmüştür.

BULGULAR: Grup 1'de ortalama aktivite 100.07 ± 12.75 Pimg-1 0.90 min-1 olarak ölçülürken, Grup 2'de 165.94 ± 13.60 nmolPi mg-1 0.90 min-1 olarak ölçülmüştür. Grup 1'de enzim aktivitesi, grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p < 0.01).

SONUÇ: Şaşılık cerrahisi sırasında rezekte edilen kaslarda düşük Ca²⁺-ATPaz enzim aktivitesinin bulunması şaşılık patofiyolojisiindeki olası rolünün bir göstergesi olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Şaşılık, Ekstraoküler kas, Ca²⁺-ATPase

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to assess and compare the level of the calcium adenosine 5'-triphosphatase (Ca²⁺-ATPase) enzyme activity in resected extraocular muscles of strabismus and control groups.

MATERIAL AND METHODS: The level of Ca²⁺-ATPase enzyme activity was evaluated in the extraocular horizontal muscles resected from twenty eyes of 19 patients who underwent strabismus surgery (group 1) and extraocular horizontal muscles samples taken from five eyes of 5 corneal transplant donors (control group - group 2). Enzyme activity was measured via inorganic phosphate (Pi) levels released during Ca²⁺-ATPase activity.

RESULTS: The average activity was calculated as 100.07±12.75 nmol Pi mg⁻¹ 0.90min⁻¹ in group 1 and as 165.94±13.60 nmol Pi mg-1 0.90 min⁻¹ in group 2. The enzyme activity in group 1 was significantly lower than in group 2 (p <0.01).

CONCLUSIONS: The low level of Ca²⁺-ATPase enzyme activity in muscles that were resected during strabismus surgery might be an indicator for their possible role in pathophysiology of strabismus.

KEYWORDS: Strabismus, Extraocular muscle, Ca²⁺-ATPase

Geliş Tarihi / Received: 07.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 27.04.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Nesrin TUTAŞ GÜNAYDIN

İstanbul Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Oftalmoloji Kliniği

E-mail: drnesrintutas@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-7765-7658, 0000-0002-2394-1888, 0000-0001-8245-8389

INTRODUCTION

Strabismus may develop due to various reasons and is a disease group that affects the binocular vision due to deterioration of the parallelism of the visual axis of the eye (1). Independent of the etiologic factors in strabismus, the mechanism initiating the muscle weakness at the cellular level and the resulting dislocation are the issues of concern (2). Ca^{2+} ion hemostasis, which has significant importance in muscle contraction, and the enzyme system conducting this may be the first topic for investigation. There might be deterioration in the Ca^{2+} ion pump if a decrease is detected in the function of a muscle. Ca^{2+} ion hemostasis and Ca^{2+} -ATPase activity levels may have a role in the pathogenesis of strabismus.

However, little is known about its relation with extra ocular muscles (EOM) and strabismus.

Based on this opinion, Ca^{2+} -ATPase enzyme activity in EOM samples obtained from resection surgeries performed on the weak muscle was measured with the detection of inorganic phosphate (Pi) that was released during the activity. These measurements were compared with the Ca^{2+} -ATPase enzyme activities of healthy horizontal EOM samples resected from donors that were used in corneal transplant. In order to investigate whether Ca^{2+} -ATPase enzyme activity was affected in the EOMs of patients with strabismus, the activity levels were measured.

MATERIAL AND METHODS

Muscle specimens were extracted from twenty eyes of 19 patients who underwent planned resection of the horizontal muscles (group 1) and specimens were resected from the horizontal muscles of five eyes of 5 corneal donors to serve as the control group (group 2).

Patients with esotropia or exotropia with resection in medial rectus or lateral rectus muscles were included in this study. Patients with a history of other ocular disease or who had undergone previous ocular surgery were excluded.

The patients in the control group were selected from those who donated their eyes with no ophthalmological diseases or chronic diseases (e.g., hepatitis, tumor, sepsis).

Strabismus surgery was performed under general anesthesia by making a conjunctival incision from the limbus. Incisions continued posteriorly in parallel with the upper and lower side of the global fibers of the EOM. The muscle to be resected was taken out via a crochet and marked from its adhesion point by fixing the part that was going to be resected. Later, the muscle was cut from its adhesion point. The muscle that was resected was frozen instantly (-20°C) in a dry tube.

First, the death registrations were made of the patients in the control group regardless of their age and sex, then 5 mm of global EOM was resected and taken into a dry tube and frozen (-20°C).

In the EOM homogenate preparation process; homogenization, pH measurements, and spectrophotometric measurements were performed using a Heidolph Type 50110, Beckman SS.1 pH meter, SchmadzuUV-260 and Teknikon AMES RA-50, respectively. Homogenate was prepared from EOM cells and 10mL 0.3M sucrose was used for 1 gram of tissue. Homogenization was made mechanically by passing the piston 15 times. The Ca^{2+} -ATPase enzyme activity measurement is made based on a certain principle: inorganic phosphate (Pi) released in one hour per milligram protein from 3 mM disodium ATP added to the environment during incubation (3, 4). A sucrose solution was used to prepare homogenates and separate the particulate fractions. After *homogenisation*, the muscle homogenates were added to the incubation environment with 0.15 mM Ca^{2+} , 6 mM Mg^{2+} , 0.3 mM EDTA, and 1 mM tris-HCl buffer (pH =7.4).

After pre-incubation for 5 min at 37°C disodium ATP was added to each tube to reach a final concentration of 3mM. The tubes were incubated for 5 minutes at 37°C , and then ATP was added to reach a final concentration of 3mM. The blank, standard, and samples were incubated at 37°C for 30 min. After that, they were placed into an ice bath and the reaction was stopped. After stopping the reaction, inorganic phosphate was determined on 1 ml aliquots of the incubated mixtures by addition of 1 mL lubrol-molybdate and further incubated for 10

min at room temperature. After that, incubated samples were measured at 240 nm against blank on the spectrophotometer for determining the amount of released Pi levels. The Pi value corresponding to this absorbance value was evaluated from a standard KH₂PO₄ curve (5).

The protein amounts in the samples were measured using the Folin phenol reagent methods performed by Lowry et al (6). The Ca²⁺-ATPase activities expressed as nmol Pi release per minute, per mg protein.

Average and standard deviation values were measured and the difference between the group averages was examined using Student's t-test.

ETHICAL COMMITTEE

This prospective and comparative study was conducted in Hospital, Çukurova University Medical Faculty Department of Ophthalmology in accordance with the Declaration of Helsinki, and it was approved by the local ethics committee of Çukurova University Medical Faculty with protocol number TF 97 U9.

RESULT

Ca²⁺-ATPase enzyme activity was measured in the extraocular horizontal muscles resected from twenty eyes of 19 patients who had strabismus surgery (group 1) and 5 eyes of corneal donors as the control group (group 2). Of the 19 patients in group 1, 10 were male (52.6%) and 9 were female (47.4%). The average of age of the patients in group 1 was 16.7 ± 7.6 (range, 5-50) years.

Of the 19 patients in group 1, 12 had exotropia, and 7 had esotropia (**Table 1**).

Resection only was performed to the horizontal muscles in 11 of the 20 eyes; resection to one muscle and recession to other muscle was performed in 9. The average resection amount among the patients in group 1 was 4.9 (range, 3-6) mm. The resection amount of the horizontal muscles taken from corneal donors in group 2 was 5 mm (p= 0.061), (**Table 2**).

The average and standard deviation of Ca²⁺-ATPase enzyme activity of the 20 horizontal muscles in group 1 was 100.07 ± 12.75 nmol Pi mg⁻¹

0.90 min⁻¹, and the average and standard deviation of the 5 horizontal muscles in group 2 was calculated as 165.94 ± 13.6 nmol Pi mg⁻¹ 0.90 min⁻¹. The enzyme activity in group 1 was significantly lower than in group 2 (P = 0.032), (**Table 2**).

Table 1: Ca²⁺ – ATPase enzyme activity, diagnosis and surgery type of patients in strabismus group (group 1)

Patient No	Diagnosis	Operation	Ca-ATPase Specific activity (nmol Pi .mg-1.90 min-1)
1	Right XT	Right MR 6.0 mm res.	112.2
2	Left XT	Left MR 6.5 mm res.	96.0
3	Right ET	Right MR 5.0 mm rec. + LR 5.0 mm res.	104.4
4	Left ET	Left MR 5.0 mm rec. + LR 6.0 mm res.	94.5
5	Left ET	Left LR 5.0 mm res.	112.4
6	Right ET	Right MR 3.5 mm rec. + LR 4.0 mm res.	102.3
7	Right dominance alternating ET	Bil.MR 5.5 mm rec. + Right LR 5.5 mm res.	87.8
8	Right XT	Right MR 6.0 mm res.	95.4
9	Right dominance alternating XT	Right LR 5.0 mm rec. + MR 5.0 mm res.	97.7
10	Right XT	Right MR 5.0 mm res.	96.5
11	Left XT	Left MR 4.5mm res.	114.7
12a	Alternating XT	Right MR 5.0 mm res.	126.0
12b	Alternating XT	Left MR 5.0 mm res.	89.0
13	Left XT	Left LR 5.0 mm rec. + MR 5.0 mm res.	68.4
14	Left dominance alternating XT	Left LR 6.0 mm rec. + MR 5.5 mm res.	87.5
15	Right XT	Right MR 3.0 mm res.	91.5
16	Right XT	Right MR 4.0 mm res.	114.0
17	Right XT	Right MR 3.0 mm res.	105.6
18	Right dominance alternating ET	Bil. MR 5.0 mm rec. + Right LR 5.0 mm res.	107.5
19	Right dominance alternating ET	Bil. MR 5.0 mm rec. + Right LR 4.5 mm res.	98.0

Bil, bilateral; ET, esotropia; XT, exotropia; LR, lateral rectus; mg, milligram; mm, millimeter; MR, medial rectus; nmol, nanomole; Pi, inorganic phosphate; rec, recession; res, resection

Table 2: Characteristics and Ca-ATPase specific activity levels in patients and control groups

Characteristic	Strabismus group (n=19 patient, 20 eyes)	Control group (n=5 patients, 5 eyes)	p-value
Resection muscle length	4.9 mm	5 mm	.061 (p>.05)
Ca ²⁺ -ATPase specific activity (nmol Pi mg-1.90 min-1)	100.07 ± 12.75	165.94 ± 13.6	.0032 (p<.05)

Data are expressed as the mean ± standard deviation. mg, milligram; mm, millimeter; nmol, nanomole; Pi, inorganic phosphate

DISCUSSION

Extraocular muscles show many differences with regard to the morphologic and functional specifications of other striated muscles in human body. The diameters of the fibers of EOMs are thinner compared with skeletal system muscles, and there is a greater number of nerve spher muscle fiber (7 - 10).

The fibrils of muscles are surrounded by a surface membrane with tubule-like invaginations.

Active contraction and relaxation of the muscle unit depends on free and bound Ca²⁺ concentration (11). Ca²⁺ transport is performed through calcium adenosine 5'-triphosphatase (Ca²⁺-ATPase) in sarcoplasmic reticulum (12). Ca²⁺-ATPase is quite important for the contraction and relaxation of muscles. Kjellgren et al. found that sarco (endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) enzyme expression pat-

tern in EOMs was more complex and different compared with other muscles (13). These differences in the structure of EOMs might be the reason why they work more flawlessly and faster compared with other muscles. On the other hand, in concomitant strabismus, the histology of eye muscle fibers is also basically the same, but changes have been observed in the cellular and biochemical machinery of the fibers (14).

Although cellular level studies were conducted in various diseases where pathologic muscle contraction was observed, the changes in the EOM chemistry in strabismus has not yet been completely clarified. The studies have shown that Ca^{2+} pump activity decreases in muscular dystrophy and Brody diseases (15 - 16). The main cause of Brody disease is the decrease in Ca^{2+} -ATPase enzyme activity depending on the uptake of Ca^{2+} from cytosol. In this study, a cell culture was prepared from skeletal muscle samples of 10 patients with Brody disease, and the Ca^{2+} -ATPase enzyme activity was examined. There was no decrease in Ca^{2+} -ATPase concentration, whereas a 50% decrease in enzyme activity was observed (16). In our study, enzyme concentrations from the muscle extracts were not controlled together with enzyme activity.

The enzyme activity of patient group was significantly lower than control group ($p < .001$). The decrease in the activity was not believed to be due to an uptake defect in cytosol because no such clinical symptom that might be implicative of a systematically genetic disease existed in our patient group. From rare studies of EOM histochemistry, the cause of inferior oblique overaction (IOOA) has been studied at a molecular level more than anatomically, and the histologic mechanism (17). In that study, muscle samples from primary IOOA, secondary IOOA, and a control group were examined. In the samples taken, the ligation ratio to ryanodine receptor, calcium uptake, the relation between SERCA, calcium uptake and the calsequestrin (Ca^{2+} storage) ratios were examined in all three groups. Ryanodine binding and Ca^{2+} uptake rates were significantly decreased in primary IOOA ($p < 0.05$). Ca^{2+} pump levels, which are one of the factors that impact the Ca^{2+} uptake rate, were assayed using western blotting for SERCA.

However, no significant difference was found between the three groups. Thus, it was inferred that a reduction in Ca^{2+} uptake in IOOA was not due to reduced Ca^{2+} pump levels, but rather it was probably due to a function abnormality in SERCA or in phospholamban, a SERCA regulator, or alternatively to reduced level of ATP phosphorylation. This study hypothesized that increased intracellular Ca^{2+} concentrations due to reduced sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} uptake might play a role in primary IOOA (17). From this point of view, the finding of a low level of ATPase activity compared with the patient and control group in our study is in agreement with the findings of the aforementioned study. However, one of the limitations of our study was that Ca^{2+} ion concentrations could not be measured due to having inadequate material.

EOMs are divided into two parts. The first part consists of thin muscle fibers including multiple mitochondria in the peripheral orbital layer, and extending through the orbital surface in the muscle layer. The second part involves the central or bulbar layer, and constitutes thick muscle fibers close to the globe with different numbers of mitochondria (18). One other inadequacy in our study was that only the global parts were resected in obtaining the EOM samples. However, Lennerstrand et al. stated that orbital and global fibers in EOMs showed differences according to myosin, heavy chain isoforms, mitochondria numbers, fiber numbers, and fatigue resistance (14). In another study, Jacoby et al. examined the distribution of sarcoplasmic Ca^{2+} -ATPase enzyme in rat and rabbit EOMs by using Ca^{2+} -ATPase – specific monoclonal antibodies. They showed that the contraction-relaxation characteristics of the orbital fibrils were not the same throughout the fibril length. They revealed that this was organized by gene expression and developed due to multiple innervations (19). Therefore, the simultaneous measurements of intracellular Ca^{2+} concentrations, muscle contraction, and Ca^{2+} -ATPase enzyme activity analyses must be performed using similar EOM fibers in a similar anatomic location. Further studies are needed to resolve this issue. One other weak point is the limited number of patients in both the control and study groups.

In the present study, activity levels of Ca^{2+} -ATPase enzyme which plays a role in muscle contraction, and enzyme system activity that directs this were examined. Ca^{2+} -ATPase activity in the EOM samples of the weak muscle of patients in strabismus was calculated according to determination of Pi that was released during the activity. A statistically significant decrease was determined in average enzyme activity in the study group compared with the control group ($p < .001$). No similar study was found on human EOMs in a literature review.

CONCLUSION

This is the first study that examined Ca^{2+} -ATPase enzyme activity which plays a crucial role Ca ion levels in strabismus. Both active factors and treatment were considered mechanically, and we demonstrated the importance of specialized Ca^{2+} -ATPase enzyme activity in EOMs.

REFERENCES

1. Shimko JF. Binocular vision and ocular motility theory and management of strabismus. *American Orthoptic Journal* 2017; 51(1):161–62.
2. Zeiger U, Mitchell CH, Khurana TS. Superior calcium homeostasis of extraocular muscles. *Experimental eye research* 2010;1;91(5):613-22.
3. Reading HW, Isbir T. Action of lithium on ATP-ase in transmitter release from rat iris. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 3471–77.
4. Reading HW, Isbir T. The role of cation-activated ATP-ase in transmitter release from rat iris. *Quart J Exper Physiol* 1980; 65:105–116.
5. Atkinson A, Gatenby AD, Lowe AG. The determination of inorganic orthophosphate in biological systems. *Biochimica et Biophysica Acta* 1973; 320(1):195-204.
6. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193:261.
7. Asmussen G. Functional morphology and physiology of the eye muscles. In Kaufmann H, Ed. *Transactions of the 16th Meeting of the European Strabismological Association, Giessen, Germany, 18, Sep. 1987;11.*
8. Breinin GM. The structure and function of extraocular muscle—an appraisal of the duality concept. The Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1971;72:1.
9. Lennerstrand G: Motor units in eye muscles. In Lennerstrand G, Bach-y-Rita P, eds: *Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications*. New York, Pergamon Press, 1975;119.
10. Richmond FJ, Johnston WS, Baker RS, et al. Palisade endings in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984;25:471.
11. MacLennan DH, Brandt CJ, Korczak B, et al. Amino acid sequence of a Ca^{2+} -Mg²⁺ dependent ATPase from rabbit muscle sarcoplasmic reticulum, deduced from its complementary DNA sequence. *Nature* 1985; 316:696-700.
12. Fischer MD, Gorospe JR, Felder E, et al. Expression profiling reveals metabolic and structural components of extraocular muscles. *Physiol Genomics* 2002;9:71–84.
13. Kjellgren D, Ryan M, Ohlendieck K, et al. Sarco(endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPases (SERCA1 and -2) in human extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:5057–5062.
14. Lennerstrand G. Strabismus and eye muscle function. *Acta Ophthalmol* 2007;85:711-23.
15. Hoffman EP, Knudson CM, Campbell KP, Kunkel LM. Subcellular fraction of dystrophin to the triads of skeletal muscle. *Nature* 1987; 330:754-58.
16. Benders AA, Veerkamp JH, Oosterhof A, et al. Ca^{2+} homeostasis in Brody's disease. A study in skeletal muscle and cultured muscle cells and the effects of dantrolene and verapamil. *J Clin Invest* 1994; 94:741-48.
17. Kim HS, Chang YH, Kim DH, et al. Calcium up take and release through sarcoplasmic reticulum in the inferior oblique muscles of patients with inferior oblique overaction. *Yonsei Med Journal* 2006; 47:207-13.
18. Chiarandini DJ: Activation of two types of fibers in rat extraocular muscles. *J Physiol (Lond)* 1976; 259: 299.
19. Jacoby J, Ko K. Sarcoplasmic reticulum fast Ca^{2+} -pump and myosin heavy chain expression in extraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2848–58.

YAŞLI SIÇANLARDA AGMATİN TAKVİYESİ VE AEROBİK EGZERSİZİN UZAYSAL ÖĞRENME ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECTS OF AGMATINE SUPPLEMENTATION AND AEROBIC EXERCISE ON SPATIAL LEARNING IN AGED RATS

Mustafa Savaş TORLAK¹, Nilsel OKUDAN², Muaz BELVİRANLI²

¹KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

²Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Çalışmanın amacı, yaşlı sıçanlarda agmatin takviyesi ve egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada, 300-350 gr ağırlığında, 36 adet sağlıklı yaşlı erkek Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak kontrol (n=6), egzersiz (n=10), agmatin (n=10), agmatin+egzersiz (n=10) gruplarına ayrıldı. Kontrol grubunda ve Egzersiz grubunda yer alan sıçanlara 8 hafta 1 mg/kg (i.p) serum fizyolojik uygulandı. Agmatin gruplarında bulunan sıçanlara 8 hafta 40 mg/kg (i.p) agmatin takviyesi uygulandı. Egzersiz ve agmatin+egzersiz gruplarına 8 hafta boyunca yüzme egzersizi uygulandı. 8. haftanın sonunda Morris su labirent testi gerçekleştirildi. Tüm hayvanlar dekapite edildi ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (plazmada), hipokampusta agmatin ve nitrit+nitrat seviyelerinin ölçümü için kan ve doku (hipokampus) örnekleri alındı. Protein konsantrasyonu Lowry metoduyla tayin edildi.

BULGULAR: Agmatin seviyesi agmatin ve agmatin+egzersiz gruplarında kontrol grubu ve egzersiz grubuna göre belirgin şekilde yüksekti (p<0.05). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) seviyesi ve nitrit+nitrat seviyeleri bakımından gruplar arasında belirgin bir fark yoktu (p<0.05). Morris su labirent testi deneme fazında 1. gün ve 4. gün gruplar arasında toplam kat edilen mesafe ve platformu bulma süreleri açısından fark yoktu (p<0.05). 2. gün ve 3. gün toplam kat edilen mesafe ve platformu bulma süreleri kontrol grubuna göre agmatin+egzersiz grubunda daha düşüktü (p<0.05).

SONUÇ: Agmatin takviyesinin yaşlı sıçanlarda uzaysal öğrenme üzerine olumlu etkileri olabileceği gözlemlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Agmatin, Beyin kaynaklı nörotrofik faktör, Egzersiz, Öğrenme

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of the study is to examine the effects of agmatine supplementation and exercise on cognitive functions of aged rats.

MATERIAL AND METHODS: In the study, 36 healthy, old male Sprague-Dawley rats with a weight of 300-350 gr were used. The rats were randomly divided into as control (n=6), exercise (n=10), agmatine (n=10), agmatine+exercise (n=10) groups. The rats in the control group and the exercise group were administered 1 mg / kg (i.p) saline for 8 weeks. 40 mg/kg (i.p) Agmatine supplementation was given to the rats at the agmatine groups. Swimming exercise was applied for 8 weeks to the exercise and agmatine+exercise groups. At the end of the 8th week, Morris maze test was concluded. All the animals were decapitated and the blood and tissue samples (hippocampus) were taken for measuring brain derived neurotrophic factor (in plasma), the agmatine and nitrite+nitrate levels in hippocampus. Protein concentration was determined by the Lowry method.

RESULTS: Agmatine level was significantly higher in the agmatine and agmatine+exercise groups compared to the control group and exercise group (p<0.05). In terms of the brain derived neurotrophic factor (BDNF) and nitrite+nitrate levels there was no significant difference between the groups (p<0.05). On the first day and fourth day, there was no difference between the groups in terms of total logged distance and durations of finding the platform at the phase of Morris water maze test (p<0.05). On the second day and third day, the total logged distance and durations of finding the platform was lower in the agmatine+exercise group compared to the control group (p<0.05).

CONCLUSIONS: It was observed that agmatine supplementation might have positive effects on spatial learning in aged rats.

KEYWORDS: Agmatine, Brain derived neurotrophic factor, Exercise; Learning

Geliş Tarihi / Received: 16.09.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 27.04.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Savaş TORLAK
KTO Karatay Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

E-mail: mustafa.savas.torlak@karatay.edu.tr

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-8084-6203, 0000-0001-9879-503X, 0000-0002-2454-8818

GİRİŞ

Öğrenme ve belleğin temelini nöronlar ve sinapsların plastisite yeteneği oluşturmaktadır (1). Nöronların senkronize bir biçimde uyarılması, iki nöron arasındaki sinaptik aktivitenin artmasına, sinaptik bağlantının güçlenmesine, dolayısıyla nöroplastisiteye sebep olur (2).

Öğrenmede önemli bir diğer mekanizma nörojenezdir. Yetişkin beyninde iki ana nörojenez bölgesi tanımlanmıştır. Bunlar supraventriküler bölge (SVZ) ve dentat girusun (DG) subgranüler bölgesidir (3). Yetişkin memeli beyni, olfaktor bulbus ve hipokampusun dentat girusunda devamlı yeni nöronlar üretir. Yetişkin insan hipokampusunda her gün ortalama 700 yeni nöronun oluştuğu gösterilmiştir (4). Yeni hipokampal nöronların hipokampusun fonksiyonlarına katkıda bulunduğu, bu nöronların uzaysal öğrenme süreçlerine katıldığı ve aynı zamanda sinaptik plastisiteye bağlı davranışlardan da sorumlu oldukları düşünülmektedir (5).

Bu hipotezi destekleyen birçok çalışmada, hipokampal nörojenezin öğrenme ve bellek süreçlerini modüle ettiği ve nörojenezin azalmasıyla hipokampal nörojenik fonksiyonların ve bellek süreçlerinin bozulduğu gösterilmiştir (6, 7).

Öğrenme ve bellek süreçlerine periferik nörotrofinler katkıda bulunurlar. Nörotrofik faktörler santral sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev yapmazlar; esas olarak nöronların gelişmelerine, kendilerini yenilemelerine ve korunmalarına yardımcı olurlar, nörotransmitterlerin görev yaptıkları fonksiyonel sinir yollarının yapısının sağlıklı olmasına ve görevlerini sürdürmelerine katkıda bulunurlar. Önemli nörotrofik faktörler arasında, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), sinir büyüme faktörü (NGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sayılabilir (8).

Fiziksel egzersiz, sağlıklı yaşam ve yaşlanma için teknoloji gerektirmeyen, düşük maliyetli ve etkili bir yöntemdir. Yaşa bağlı fizyolojik kayıpların önlenmesinde ve nörodejeneratif hastalıklarda hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak veya durdurmak için de etkili bir strateji olabilir (9). Egzersiz, güçlü bir nörojenik uyarıcıdır. Nörojenez hızı yaşla azalmasına rağmen, fiziksel egzersiz

hücrel profilerasyonu artırmaktadır (10). Hayvan çalışmalarında fiziksel egzersizin, uzun süreli güçlendirme (LTP), NGF ve BDNF seviyelerini yükselttiği, aynı zamanda hipokampusa bağlı öğrenmeyi geliştirdiği de gösterilmiştir (11).

Agmatin ilk kez 1910 yılında Alman bilim adamı Albrecht Kossel tarafından ringa balığı sperminde keşfedilen endojen bir amindir (12).

Agmatin birçok özelliğiyle nörotransmittere benzetilmektedir, presinaptik akson terminalinde sinaptik veziküller içerisinde bulunur, hücre membranının depolarize olmasıyla salınır (13).

Agmatin birçok postsinaptik membran reseptörüne bağlanır. Bu membran reseptörleri imidazolin reseptörleri, α -2 adranerjik, glutamat NMDAR, serotonin 5HT_{2A} ve 5HT₃ reseptörleridir (14, 15). Agmatin çeşitli membran transport kanallarıyla bağlantı kurar. Bu kanallar, organik katyon kanalları, ekstrasöronal monoamin kanalları, poliamin kanalları, agmatin seçici kanalları ve ayrıca mitokondiri üzerinde agmatin seçici kanalları olarak sayılabilir (15). Agmatin NO üretiminin endojen bir düzenleyicisidir ve NOS'ın iki izoformu olan indüklenebilir NOS (iNOS) ve nöronal NOS'u (nNOS) inhibe etmektedir (16). Agmatin çeşitli reseptörlerle etkileşime girerek ve NO sentezini düzenleyerek bellek bozukluklarında, depresyonda, nörodejeneratif hastalıklarda, ağrılı durumlarda kullanılmaktadır.

Agmatin takviyesinin öğrenme ve belleği pozitif yönde etkilediğini gösteren birçok çalışma literatürde mevcuttur (17 - 20). Sıçanlarda uzaysal öğrenme sırasında hipokampusun CA1 ve dentat girus bölgesinde, entorinal korteks ve vestibular nukleusta endojen agmatin seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiş ve öğrenme sırasındaki süreçlerde agmatinin görev alabileceği sonucuna varılmıştır (17). Bu çalışmayı destekleyen başka bir çalışmada öğrenme ve bellek süreçlerinde L-arjinin metaboliti olan L-sitrülin ve agmatinin entorinal korteks, prefrontal korteks, dentat girusa arttığı tespit edilmiştir (21). Başka bir çalışmada uzaysal öğrenme sürecinde hipokampal CA1 stratum radiatum bölgesindeki sinaptik terminallerde endojen agmatin seviyelerinde artış tespit edilmiş ve öğrenme sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (22).

Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda agmatin takviyesinin, egzersizin ve her iki faktörün birlikte kullanılmasının kognitif fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 300 - 350 gr ağırlığında, 36 adet, 20 aylık yaşlı erkek Sprague-Dawley sıçan kullanıldı. Sıçanlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada kullanılan hayvanlar kontrol (K) (n=6), Agmatin (A) (n=10), Egzersiz (E) (n=10) ve Agmatin+egzersiz (AE) (n=10) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Çalışmada 2 hayvan kaybedildi, diğer 34 sıçana aşağıdaki uygulamalar yapıldı.

Kontrol grubuna, sekiz hafta boyunca standart sıçan yemi ve içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Agmatin grubuna, sekiz hafta her gün aynı saatte (11.00) serum fizyolojik içerisinde çözdürülen 40 mg/kg agmatin (catno: 2482-00-0, Sigma, St Louis, MO, USA) intraperitoneal (i.p) olarak verildi (19). Egzersiz grubuna, deney süresince her gün aynı saatte (12.00) yüzme egzersizi yaptırıldı. Su sıcaklığı 24°C'ye ayarlandı.

Egzersiz sonrası hayvanlar kurulandı. Kontrol ve egzersiz grubundaki sıçanlara Agmatin ve Agmatin+Egzersiz grubundaki sıçanlarla aynı stresi yaşamaları için serum fizyolojik 1 mg/kg (i.p) verildi. Agmatin+Egzersiz grubundaki, sıçanlara intraperitoneal olarak agmatin 40 mg/kg verildi ve ardından egzersiz grubundaki sıçanlara uygulanan egzersiz protokolü uygulandı. Egzersiz protokolünde sıçanlar ilk gün 5 dakika yüzmeye başlayıp 1. haftanın sonunda 30 dk' ya kadar yüzmeye alıştırdılar. İkinci hafta, sıçanların kuyruk kısmına vücut ağırlığının %2'sine denk gelen ağırlık bağlanarak hafta boyunca 10 dk yüzdürüldüler. Üçüncü hafta %2 ağırlıkla 15 dk, dördüncü hafta %2 ağırlıkla 20 dk, beşinci hafta %4 ağırlıkla 10 dk, altıncı hafta %4 ağırlıkla 15 dk, yedinci hafta %4 ağırlıkla 20 dk, sekizinci hafta %6 ağırlıkla 10 dk yüzdürüldüler. Campos-ferraz ve ark. çalışmasındaki egzersiz protokolü referans alındı (23). Ancak çalışmamızda kullandığımız hayvanlar yaşlı olduklarından dolayı ilk denemelerde hayvan kayıpları yaşandı. Bu sebepten dolayı egzersiz programı modifiye edildi.

Sekiz haftalık çalışma periyodunun sonunda tüm hayvanlara Morris su labirent testi (MWM) uygulandı. Deney 4 gün deneme, 5. gün öğrenme fazı olacak şekilde yapıldı. Her deneme gününde sıçanlar dört ayrı kadrandan rastgele yüzü tank duvarına bakacak şekilde tank içine bırakıldı. Her bir denemede sıçanın platformu bulması için maksimum 60 sn süre verildi. 60 sn içerisinde platformu bulamayan sıçan platform üzerine konuldu ve 30 sn çevreyi gözlemesi ve platformun yerini öğrenmesi hedeflendi. Sıçanların yüzme performansları sırasında platformu bulmak için geçirdiği süre (s), toplam kat edilen mesafe (cm), yüzme hızı (cm/s) kaydedildi.

Dört günlük uygulamanın ardından beşinci gün öğrenme fazında kaçış platformu kaldırıldı ve 90 sn içerisinde hayvanın toplam kat ettiği mesafe (cm), yüzme hızları (cm/s), her bir kadranda geçirilen süre (s), platform üzerinden geçiş sayısı, platform bölgesinde geçirilen süre (s) ve platform bölgesine uğrama sıklığı kaydedildi. Tüm veriler su tankı üzerindeki kamerayla kaydedildi ve bilgisayar yazılımıyla (Ethovision XT 10.0, Noldus Information Technology, Wageningen, The Netherlands) değerlendirildi (24).

Sıçanlar öğrenme testinin ardından eter anestezisi altında intrakardiyak kan alımını takiben dekapite edildi, hipokampus dokusu çıkarıldı ve hassas terazi (Sartorius, m-power, Almanya) ile net ağırlığı hesaplandı. Kan örnekleri EDTA'lı tüplere eşit şekilde dağıtıldı ve 3200 rpm'de 5 dk. santrifüj edildi. Örnekler sıvı azot içerisinde donduruldu ve analiz zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Örneklerde BDNF, Agmatin, Nitrit+nitrat seviyelerinin ölçümü yapıldı.

Hipokampus BDNF Ölçümü

Hipokampus dokusunda BDNF seviyelerinin ölçümü BDNF ELISA Kiti (Cloud-Clone Corp, Houston, ABD) kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre ELISA okuyucusuyla (Powerwave XS, Biotek, ABD) gerçekleştirildi. Her bir kuyucuğa 100 µl standart veya örnek eklendi sonra 37 °C'de 2 saat inkübe edildi. Ardından kuyucuklara 100 µl tanımlayıcı ajan A eklendi. 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Daha sonra 3 kez 350 µl yıkama solüsyonuyla yıkandı. Kuyucuklara 100 µl tanımlayıcı ajan B eklendi ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi. Ardından 5 kez yıkama işlemi ya-

pıldı. Kuyucukların her birine 90 µl substrat solüsyonu eklendi. 37°C'de 15 - 20 dk inkübe edildi. İşlemden sonra kuyucuklara 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda optik yoğunluk (OD) ölçüldü.

Hipokampüs Nitrit-Nitrat Ölçümleri

Hipokampüs dokusunda Nitrit-Nitrat ölçümü, Nitrit-Nitrat kolorimetrik kit (Cayman Chem, Ann Arbor MI, USA) kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre ELISA okuyucusuyla (Powerwave XS, Biotek, ABD) gerçekleştirildi. Kuyucuklara 200 µl deney tamponu ve 80 µl örnek eklendi.

Tüm kuyucukların üzerine 10 µl kofaktör enzim karışımı eklendi. Ardından 10 µl nitrat redüktaz karışımı eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon zamanından sonra 50 µl Griess reaktif R1 eklendi. Hemen ardından 50 µl Griess reaktif R2 eklendi. 10 dakika oda ısısında beklendikten sonra 550 nm dalga boyu altında OD ölçüldü.

Plazma Agmatin Ölçümü

Plazma örneklerine proteinleri ayırtırmak için metanol içerisinde 175 µl perklorik asit ve 75 µl hidroklorik asit eklendi. Buz içerisinde 1 saat bekletildikten sonra 4°C'de 10 dk 6000 rpm'de santrifüj edildi. Hazırlanan 250 µl süpernatant 15 µl NaOH ile nötralize edildi. Ardından nötralize edilen örnekler 20 µl türevlendirme solüsyonu ve 100 µl potasyum borat tamponu eklendi. 10 µl örnek, HPLC (Shimadzu Corp, Kyoto, Japonya) sisteminde floresan detektörle (emiyon 455 nm dalga boyunda), Inertsil ODS-3 (4.6x250 mm; 5µm) kolonda 40°C fırın sıcaklığında 30 dakika boyunca analiz edildi.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma Selçuk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'dan 27.10.2014 tarih ve 2014/2 sayılı onay alındıktan sonra gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda morris yüzme testi değerleri ve biyokimyasal analizler sonucu elde edilen veriler ortalama±standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Grupların dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro- Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler tek yönlü

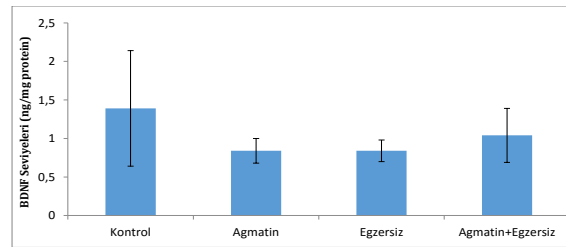
varyans analizi (ANOVA) ile hesaplandı. Gruplar arası farklılıkları belirlemek için post hocTukey's HSD testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ise Non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis ile test edildi. Testlerden elde edilen sonuçlarda p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için IBM SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

BDNF Seviyeleri

Grupların BDNF seviyeleri aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 1**). Gruplar arasında BDNF seviyeleri bakımından anlamlı bir fark yoktu (p < 0.05). (Kontrol: 1.39 ± 0.75, Agmatin: 0.84 ± 0.16, Egzersiz: 0.84 ± 0.14, Agmatin+Egzersiz: 1.04 ± 0.35).

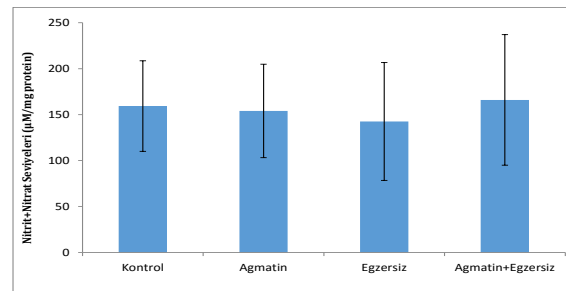
Protein konsantrasyonu Lowry metoduyla (25) tayin edildi. Veriler ng/mg protein olarak ifade edildi.



Şekil 1: BDNF Seviyeleri (ng/mg protein) (ort ± SS)

Nitrit+Nitrat Seviyeleri

Grupların nitrit+nitrat seviyeleri aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 2**). Gruplar arasında nitrit+nitrat seviyeleri bakımından bir fark yoktu (p<0.05). (Kontrol: 159.3 ± 49.3, Agmatin: 154.0 ± 50.8, Egzersiz: 142.5 ± 64.1, Agmatin+Egzersiz: 166.0 ± 71). Protein konsantrasyonu Lowry metoduyla tayin edildi. Veriler µM/mg protein olarak ifade edildi.

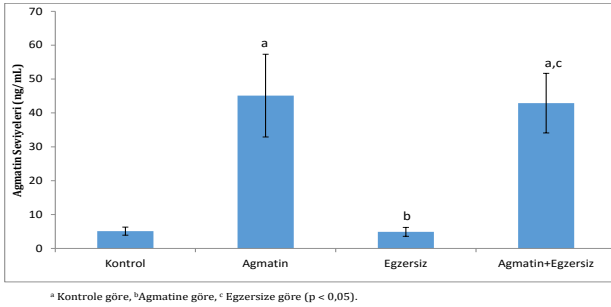


Şekil 2: Nitrit+Nitrat Seviyeleri (µM/mg protein) (ort ± SS)

Agmatin Seviyeleri

Grupların plazma agmatin seviyeleri aşağıda gösterilmiştir (**Şekil 3**). Agmatin ve Agma-

tin+Egzersiz gruplarında agmatin seviyesi kontrol ve egzersiz gruplarına göre yüksekti ($p < 0.05$). (Kontrol: 5.1 ± 1.2 , Agmatin: 45.1 ± 10.2 , Egzersiz: 4.9 ± 1.4 , Agmatin+Egzersiz: 42.8 ± 8.4). Veriler ng/mL olarak ifade edildi.



Şekil 3: Agmatin Seviyeleri (ng/mL) (ort ± SS)

Morris Yüzme Testi Deneme Fazı Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Morris yüzme testinde deneme fazında tekrarlayan günlerde toplam kat edilen mesafeler aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Morris Yüzme Testinde Deneme Fazında Toplam Kat Edilen Mesafe (cm) (ort ± SS)

	Kontrol	Agmatin	Egzersiz	Agmatin+Egzersiz
1.gün	927,0 ± 281,9	930,7 ± 208,5	1041,8 ± 158,9	905,6 ± 219,7
2.gün	919,0 ± 256,0 ^a	590,9 ± 264,2 ^a	736,6 ± 291,0 ^a	513,7 ± 242,7 ^{a*}
3.gün	689,3 ± 143,2 ^{ay}	356,0 ± 190,1 ^{ay}	613,1 ± 298,1 ^{ay}	385,1 ± 139,8 ^{ay}
4.gün	402,2 ± 242,3 ^{ay}	337,3 ± 198,6 ^{ay}	570,2 ± 245,2 ^{ay}	325,1 ± 148,5 ^{ay}

*Kontrol grubuna göre, ^a1.güne göre, ^{ay}2.güne göre ($p < 0.05$).

Toplam kat edilen mesafede zamana bağlı azalma vardı ($p < 0.05$). 1. gün ile tüm günler arasında fark vardı ($p < 0.05$). 2. gün ile 3. ve 4. günler arasında fark vardı ($p < 0.05$). 3. gün ile 4. gün arasında fark yoktu ($p < 0.05$). Morris yüzme testinde tekrarlanan günlerde sıçanların platformu bulma süreleri aşağıda verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Morris Yüzme Testinde Deneme Fazında Platformu Bulma Süresi (s) (ort ± SS)

	Kontrol	Agmatin	Egzersiz	Agmatin+Egzersiz
1.gün	55,4 ± 5,3	43,5 ± 11,7	53,8 ± 7,8	45,4 ± 11,7
2.gün	48,4 ± 11,9 ^a	32,1 ± 11,1 ^a	36,3 ± 14,0 ^a	27,7 ± 10,2 ^{a*}
3.gün	38,5 ± 5,7 ^{ay}	20,8 ± 10,7 ^{ay}	32,8 ± 12,5 ^{ay}	23,5 ± 8,2 ^{ay}
4.gün	23,7 ± 10,4 ^{ay}	19,6 ± 9,3 ^{ay}	32,9 ± 13,9 ^{ay}	20,1 ± 8,7 ^{ay}

*Kontrol grubuna göre, ^a1.güne göre, ^{ay}2.güne göre ($p < 0.05$).

Platformu bulma sürelerinde, grup içinde zamana bağlı değişimde anlamlı azalma vardı ($p < 0.05$). Tüm gruplarda 1. gün ile diğer günler arasında fark vardı ($p < 0.05$). 2. gün ile 3. ve 4. günler arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). 3. gün ile 4. gün arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$).

Morris yüzme testinde platformun kaldırıldığı gün öğrenme fazında toplam kat edilen mesafe, platforma ulaşma süresi, ortalama hız, platform bölgesinde geçirilen süre, platform üzerinden geçme sayısı ve platform bölgesine uğrama sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Hayvan ve insan çalışmalarında düzenli egzersizin kognitif fonksiyonları pozitif yönde etkilediği gösterilmiştir. Wang ve ark., yaşlı sıçanlara 14 ay boyunca koşu bandı egzersizi uygulamışlar ve uzun süreli aerobik egzersizin öğrenme ve hafıza üzerine olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir (26). Voss ve ark., yaşlı bireylere bir yıl aerobik egzersiz ve germe egzersizi uygulamaları sonucunda aerobik egzersizin germe egzersizine göre kognitif fonksiyonlarda daha fazla iyileşme sağladığını ortaya koymuşlardır (27).

Bu sonuçlar aerobik egzersizin farklı egzersiz tiplerine göre kognitif fonksiyonları daha olumlu etkilediğini göstermektedir. Benzer şekilde çalışmamızda da aerobik egzersiz modeli seçilmiştir.

Çalışmamızda Morris yüzme testinde deneme fazında tekrarlayan günlerde toplam kat edilen mesafe ve platformu bulma süreleri açısından egzersiz grubu ve kontrol grubu arasında fark yoktu. Bunun sebebi çalışmamızda kullanılan hayvanların 20 aylık olması ve uyguladığımız egzersiz modelinin yoğun gelmesi olabilir.

Çetinkaya ve ark.'nın çalışmasında 25 günlük hayvanlar kullanılmış ve çalışmada pozitif sonuç elde edilmiştir (28). Egzersizin yaşlı hayvanlarda öğrenme ve belleği pozitif olarak etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Creer ve ark., koşu egzersizinin genç farelerde nörojenez ve öğrenmeyi arttırdığını ancak yaşlı farelerde nörojenez ve öğrenmeye herhangi bir etkisinin

bulunmadığını belirtmişlerdir (29). Başka bir çalışmada genç sıçanlar kontrol (n=30) ve egzersiz (n=30) gruplarına ayrılmıştır.

Sıçanlara uzun süreli egzersiz yaptırılmış ardından yarısı 6 aylıkken diğer yarısı ise 9 aylıkken değerlendirilmiştir. Sonuçta uzun süreli egzersizin genç hayvanlarda (6 aylık) uzaysal öğrenmeyi arttırdığı ancak daha yaşlı hayvanlarda (9 aylık) herhangi bir etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir (30).

Benzer şekilde çalışmamızda 8 haftalık yüzme egzersizinin kognitif fonksiyonlar üzerine herhangi bir etkisini bulamadık. Çalışmamızda egzersiz sonrası gruplar arası BDNF seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bazı çalışmalar egzersizin BDNF seviyelerini yükselttiğini belirlerken bazıları egzersizin BDNF seviyelerini etkilemediğini belirtmektedir. Bunun sebebi uygulanan egzersiz modelleri (akut, kronik, direnç) ve BDNF seviyeleri arasındaki ilişkiden dolayı olabilir. Brunelli ve ark., 10 sağlıklı genç erkeğe bisiklet egzersizi yaptırmışlar ve BDNF'nin immün hücrelerde yükseldiğini tespit etmişlerdir (31). Bir çalışmada 12 sedanter erkek kontrol ve egzersiz grubuna ayrılmış ve egzersiz grubuna 3 ay boyunca dayanıklılık egzersizi yaptırılmıştır. Sonuçta BDNF seviyesi egzersiz grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (32). Buna karşılık bir çalışmada 16 sağlıklı erkek bireye akut olarak konsantrik diz ve bilek fleksiyon ve ekstansiyon hareketi yaptırılmış ancak plazma BDNF seviyesinde belirgin bir yükselme gözlenmemiştir (33). Silhol ve ark., yaşlı (24 aylık) ve genç (3 aylık) sıçanlara Morris su labirent testi uygulamışlar ve sonuçta genç sıçanlarda BDNF seviyesi yükselirken yaşlı sıçanlarda BDNF seviyesi değişmemiştir (34). Adlard ve ark., genç (2 aylık) orta yaş (15 aylık) ve yaşlı (24 aylık) sıçanlara 4 hafta boyunca gönüllü egzersiz yaptırmışlar sonuçta BDNF seviyelerinin genç hayvanlarda başlangıç seviyesine göre arttığı ancak orta yaşlı ve yaşlı hayvanlarda değişmediğini tespit etmişlerdir (35). Benzer şekilde çalışmamızda 8 haftalık yüzme egzersizi sonrası BDNF seviyesinde gruplar arasında fark bulamadık.

Agmatinin bellek ve hafızayla ilgili reseptörlerle ve öğrenmede önemli bir yeri olan NO olan ilişkisinden dolayı agmatin takviyesinin öğrenme

ve bellek üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur (19, 36, 37) Sıçanlarda uzaysal öğrenme sırasında hipokampusun CA1 ve dentat girus bölgesinde, entorinal korteks ve vestibular nukleusta endojen agmatin seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiş ve bu artışın öğrenme süreçlerine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (17). Benzer şekilde çalışmamızda agmatin takviyesi alan gruplarda diğer gruplara göre hipokampustaki agmatin seviyeleri belirgin olarak yüksekti. Çalışmamızda Morris su labirent testinde, 2. gün toplam kat edilen mesafe kontrol grubuna göre Agmatin+Egzersiz grubunda belirgin olarak daha düşüktü ve 3. gün toplam kat edilen mesafe kontrol grubuna göre hem Agmatin hem de Agmatin+Egzersiz gruplarında belirgin olarak daha düşüktü. Ayrıca, 2. gün platformu bulma süreleri açısından kontrol grubuna göre Agmatin+Egzersiz grubunda anlamlı bir fark vardı ve 3 gün platformu bulma süreleri açısından kontrol grubuna göre hem Agmatin hem de Agmatin+Egzersiz grubunda anlamlı bir fark vardı. Bu bulgular, çalışmamızda agmatin takviyesinin öğrenme sürecine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Agmatin takviyesinin NOS izoenzimlerinden nNOS ve iNOS'u inhibe ettiği ve eNOS'u aktive ettiğine dair birçok çalışma bulunmaktadır (38, 39). Ancak çalışmamızda gruplar arası nitrit+nitrat seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Bunun sebebi agmatinin NOS izoenzimleri için zayıf bir inhibitör olarak tanımlanmasından dolayı olabilir (40). Agmatin takviyesinin yüksek konsantrasyonlarda NOS izoenzimlerini inhibe edebileceği belirtilmiştir (41). Rushaidhi ve ark., yaşlı sıçanlarda agmatinin öğrenme üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada gruplar arasında nNOS aktivitesi bakımından bir fark bulamamışlardır (19). Benzer bir çalışmada kontrol grubu ve agmatin grubunda gruplar arasında nNOS ve eNOS seviyeleri incelenmiş ve herhangi bir fark bulunamamıştır (20). Çalışmamızda NOS izoformları ayrı ayrı incelenmemiş Nitrit+nitrat seviyesine bakılmıştır.

Çalışmanın başlıca bulgusu, agmatin takviyesinin yaşlı sıçanlarda kognitif fonksiyonlar üzerine pozitif etkisinin olduğudur. Ancak, çalışmamızda egzersizin kognitif fonksiyonlar üzerine herhangi bir etkisini bulamadık. Bunun sebebi

grubun yaşı düşünülürken bu zamana kadar egzersize aşına olmamaları ve egzersiz yoğunluğunun oksidatif stresi artırarak kognitif fonksiyonlardaki olumlu gelişimi engellemesi olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonucunda elde ettiğimiz bulgulara göre, 8 haftalık 40 mg/kg agmatin takviyesi yaşlı sıçanlarda kognitif fonksiyonları kısmen olumlu yönde etkilemektedir.

TEŞEKKÜR

Hizmetlerinden dolayı Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına ve biyokimyasal analiz süreçlerine yardımcı olan Prof. Dr. Muaz Belviranlı'ya ve değerli katkılarından dolayı danışmanım Prof. Dr. Nilsel OKUDAN'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129(7):1659-73.
2. Maren S, Baudry M. Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 63(1):1-18.
3. Ehniger D, Kempermann G. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res* 2008; 331(1):243-50.
4. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013;153(6):1219-27.
5. Bruel-Jungerman E, Rampon C, Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses. *Rev Neurosci* 2007;18(2):93-114.
6. Winocur G, Wojtowicz JM, Sekeres M, Snyder JS, Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus* 2006; 16(3):296-304.
7. Jessberger S, Clark RE, Broadbent NJ, et al. Dentate gyrus-specific knockdown of adult neurogenesis impairs spatial and object recognition memory in adult rats. *Learn Mem* 2009;16(2):147-54.
8. Lewin G, Carter BD. *Neurotrophic factors*. Newyork, Springer 2014:3-13.
9. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(9):876-84.
10. Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E, Wolf C, Ehniger D, Kempermann G. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol Aging* 2006; 27(10):1505-13.
11. O'Callaghan RM, Griffin EW, Kelly AM. Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus* 2009; 19(10):1019-29.
12. Uzbay TI. The pharmacological importance of agmatine in the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(1):502-19.
13. Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr* 2005; 24(2):184-97.
14. Taksande BG, Kotagale NR, Patel MR, Shelkar GP, Ugale RR, Chopde CT. Agmatine, an endogenous imidazoline receptor ligand modulates ethanol anxiolysis and withdrawal anxiety in rats. *Eur J Pharmacol* 2010; 637(1-3):89-101.
15. Molderings GJ, Haenisch B. Agmatine (decarboxylated L-arginine): physiological role and therapeutic potential. *Pharmacol Ther* 2012;133(3):351-65.
16. Mun CH, Lee WT, Park KA, Lee JE. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by agmatine after transient global cerebral ischemia in rat brain. *Anat Cell Biol* 2010; 43(3):230-40.
17. Liu P, Collie ND, Chary S, Jing Y, Zhang H. Spatial learning results in elevated agmatine levels in the rat brain. *Hippocampus* 2008; 18(11):1094-8.
18. Leitch B, Shevtsova O, Reusch K, Bergin DH, Liu P. Spatial learning-induced increase in agmatine levels at hippocampal CA1 synapses. *Synapse* 2011; 65(2):146-53.
19. Rushaidhi M, Collie ND, Zhang H, Liu P. Agmatine selectively improves behavioural function in aged male Sprague-Dawley rats. *Neuroscience* 2012; 218: 206-15.
20. Rushaidhi M, Jing Y, Zhang H, Liu P. Participation of hippocampal agmatine in spatial learning: an in vivo microdialysis study. *Neuropharmacology* 2013; 65: 200-5.
21. Liu P, Jing Y, Collie ND, Chary S, Zhang H. Memory-related changes in L-citrulline and agmatine in the rat brain. *Hippocampus* 2009; 19(7):597-602.
22. Seo S, Liu P, Leitch B. Spatial learning-induced accumulation of agmatine and glutamate at hippocampal CA1 synaptic terminals. *Neuroscience* 2011;192: 28-36.
23. Campos-Ferraz PL, Bozza T, Nicastro H, Lancha AH. Distinct effects of leucine or a mixture of the branched chain amino acids (leucine, isoleucine and valine) supplementation on resistance to fatigue and muscle and liver glycogen degradation in trained rats. *Nutrition* 2013; 29: 1388-1394.

- 24.** Okudan N, Belviranlı M. Long-term voluntary exercise prevents post-weaning social isolation-induced cognitive impairment in rats. *Neuroscience* 2017; 360: 1-8.
- 25.** Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
- 26.** Wang S, Chen L, Zhang L, Huang C, Xiu Y, Wang F. Effects of long term exercise on spatial learning, memory ability and cortical capillaries in aged rats. *Med Sci Monit* 2015; 21:945-54.
- 27.** Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front Aging Neurosci* 2010; 26(32):1-17.
- 28.** Cetinkaya C, Sisman AR, Kiray M, et al. Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. *Neurosci Lett* 2013; 549: 177-81.
- 29.** Creer DJ, Romberg C, Saksida LM, van Praag H, Bussey TJ. Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(5):2367-72.
- 30.** Asl NA, Sheikhzade F, Torchi M, Roshangar L, Khamnei S. Long-term regular exercise promotes memory and learning in young but not in older rats. *Pathophysiology* 2008; 15(1):9-12.
- 31.** Brunelli A, Dimauro I, Sgro P, et al. Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44(10):1871-80.
- 32.** Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(2):372-7.
- 33.** Correia PR, Pansani A, Machado F, et al. Acute strength exercise and the involvement of small or large muscle mass on plasma brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinics* 2010; 65(11):1123-6.
- 34.** Silhol M, Arancibia S, Maurice T, Tapia-Arancibia L. Spatial memory training modifies the expression of brain derived neurotrophic factor tyrosine kinase receptors in young and aged rats. *Neuroscience* 2007;146: 962-73.
- 35.** Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 511-20.
- 36.** Liu P, Bergin DH. Differential effects of i.c.v. microinjection of agmatine on spatial working and reference memory in the rat. *Neuroscience* 2009; 159(3):951-61.
- 37.** Liu P, Collie ND. Behavioral effects of agmatine in naive rats are task- and delay-dependent. *Neuroscience* 2009; 163(1):82-96.
- 38.** Ahn SK, Hong S, Park YM, Lee WT, Park KA, Lee JE. Effects of agmatine on hypoxic microglia and activity of nitric oxide synthase. *Brain Res* 2011;1373: 48-54.
- 39.** Cui H, Lee JH, Kim JY, Koo BN, Lee JE. The neuroprotective effect of agmatine after focal cerebral ischemia in diabetic rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012; 24(1):39-50.
- 40.** Demady DR, Jianmongkol S, Vuletich JL, Bender AT, Osawa Y. Agmatine enhances the NADPH oxidase activity of neuronal NO synthase and leads to oxidative inactivation of the enzyme. *Mol Pharmacol* 2001;59(1):24-9.
- 41.** Raghavan SA, Dikshit M. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol Res* 2004;49(5):397-414.

ÇOCUKLARDA DERİN BOYUN ENFEKSİYONLARI; ÜÇÜNCÜ BASAMAK HASTANESİ VERİLERİ

DEEP NECK INFECTIONS IN CHILDREN; DATA FROM A TERTIARY HOSPITAL

Özlem TEZOL¹, Mehmet ALAKAYA¹, Necdet KUYUCU²

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Derin boyun enfeksiyonları (DBE) boyun bölgesinin fasya tabakaları arasında kalan potansiyel boşluklarda gelişen enfeksiyonlardır. Selülit, miyozit gibi erken bulgulardan flegmon, apse gibi ilerlemiş DBE'ye doğru bir seyir izlenebilir. Geç tanı, hızlı progresyon ve hayatı tehdit edici komplikasyonlar nedeniyle DBE kritik önem taşır. Bu tanımlayıcı çalışmanın amacı hastalarımızın klinik ve laboratuvar özelliklerine dayanarak yedi yıllık DBE verilerimizi sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde DBE tanısıyla Ocak 2010 – Ocak 2017 tarihleri arasında yatırılarak izlenen 58 hastanın anamnez ve fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, medikal ve cerrahi tedavileri, klinik seyirleri geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların 30'u (%51,7) erkekti, yaş ortalaması 5,6±4,9 yıldı. En sık başvuru yakınması ve fizik muayene bulgusu boyunda şişlik (%96,5) olarak belirlendi. Vakaların %93'ünde C-reaktif protein yüksekliği, %89'unda lökositoz, %72'sinde sedimantasyon yüksekliği saptandı. Başvuru anında genel durum ve klinik bulgulara dayanarak ciddi DBE düşünülmeyen (=selülit aşaması) hastalara ultrasonografik görüntüleme yapıldığı (n=26), ciddi DBE düşünülen (=apse) hastalara bilgisayarlı tomografi (BT) çekildiği (n=28), BT cihazı arızalı ise manyetik rezonans görüntüleme yapıldığı (n=4) belirlendi. Apsizlenen hastalarda en sık yerleşimin parafarengeal bölge olduğu (%75) saptandı. Ultrasonografi bulgularına göre en sık submandibüler bölgenin (%46) tutulduğu görüldü. DBE gelişiminde en sık iki etiyolojik neden olarak akut tonsillofarenjit (%34) ve odontojenik nedenler (%10) saptandı, hastaların %51'inde etiyoloji bulunamadı. Hastaların ortalama hastanede kalış süresinin 9,7±5,9 gün olduğu; %55'inin intravenöz ampisilin sulbaktam, %43'ünün intravenöz klindamisin tedavisi aldığı görüldü. Yirmi iki (%38) hastanın medikal tedavi ile iyileştiği, 36 (%62) hastaya medikal tedavi yanında cerrahi drenaj uygulandığı, drenaj örneğinden alınan kültürde üremesi olan hasta sayısının 18 (%50) olduğu belirlendi. İki hastada (%3,4) havayolu obstrüksiyonu ve mediastinit olmak üzere komplikasyon geliştiği, mortalite görülmediği saptandı.

SONUÇ: Boyunda şişlik-acı ve ateş yakınmaları olan çocuklarda DBE akla getirilmeli ve tonsiller, dental muayene dikkatli yapılmalıdır. Ciddi DBE şüphesi varlığında kontrastlı BT çekilmelidir ve apse saptanan hastalara cerrahi drenaj uygulanmalıdır. Havayolu açıklığını tehdit eden DBE çocuk hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Erken tanı, uygun antibiyoterapi ve gerektiğinde cerrahi drenaj ile prognoz iyileştirilebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Boyunda şişlik, Çocuk, Derin boyun enfeksiyonu, Drenaj, Parafarengeal apse

ABSTRACT

OBJECTIVE: Deep neck infections (DNIs) are the infections developing in potential spaces between the layers of deep cervical fascia. Clinical course may progress from early manifestations such as cellulite, myositis to serious DNI such as phlegmon and abscess. DNIs have crucial importance because of delayed diagnosis, fast progression, and severe complications. In this descriptive study, we aimed to present our seven-year experience about pediatric DNIs based on the clinical and laboratory characteristic of our patients.

MATERIAL AND METHODS: Data of 58 hospitalized children who diagnosed with DNI between January 2010 and January 2017 in Pediatric Infectious Diseases Clinic were analysed retrospectively. Patients' medical history and physical examination findings, laboratory and radiological imaging results, treatment modalities, and clinical courses were evaluated by reviewing medical records.

RESULTS: Thirty (51.7%) of the patients were male, average age was 5.6±4.9 years. The most common symptom and physical finding was neck swelling (96.5%). Rates of C-reactive protein elevation, leucocytosis, and sedimentation elevation were 93%, 89%, and 72% respectively. By considering clinical condition, ultrasound scan was performed on patients with nonserious DNI (=cellulite phase) (n=26), computed tomography scan was performed on patients with serious DNI (= abscess) (n=28), and magnetic resonance imaging was performed (n=4) if CT scanner is out of order. In patients with abscess formation parapharyngeal localization (75%) was the most common. According to ultrasound scan, submandibular involvement (%46) was the most frequent region. The most common two etiology were acute tonsillopharyngitis (34%) and odontogenic factors (10%), and unknown etiology rate was 51%. Average duration of hospitalization was 9.7±5.9 days, 55% of patients were treated with intravenous ampicillin-sulbactam whereas 43% were treated with intravenous clindamycin. Twenty-two (38%) patients healed with medical treatment. Surgical drainage was performed on 36 (62%) patients in addition to medical treatment. There were bacterial growths in 18 (50%) drainage material cultures. Two (3.4%) patients were complicated with airway obstruction and mediastinitis while there was no mortality.

CONCLUSIONS: Children with neck swelling and fever should be evaluated in terms of DNI, and also dental and tonsillar examinations should be done carefully. Contrast CT scan should be performed for pre-diagnosis of cases with serious DNI and surgical drainage should be performed in cases with abscess formation. DNIs threatening airway patency may cause severe morbidity and mortality, so early diagnosis, appropriate antibiotic therapy with or without surgical drainage may improve prognosis.

KEYWORDS: Neck swelling, Child, Deep neck infection, Drainage, Parapharyngeal abscess

Geliş Tarihi / Received: 25.02.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 21.05.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Özlem TEZOL
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: ozlemtezol@hotmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-9994-7832, 0000-0002-4424-7051, 0000-0002-6721-4105

INTRODUCTION

Deep neck infections (DNIs) are the infections developing in the potential spaces between the fascial layers of the neck. DNIs may follow a course from early symptoms such as the subcutaneous adipose tissue changes and skin thickening (cellulite) to serious symptoms such as the increase in the muscle thickness and edema (myositis), developing phlegmon and well-demarcated localized collections (abscess) (1).

DNI frequently originates from a septic focus in the mandibular teeth, tonsils, the parotid gland, deep cervical lymph nodes, the middle ear or sinuses (2). DNI diagnosis may be delayed due to the decrease in the frequency of infection development in the deep cervical spaces with antibiotic era, the absence of fever, systemic toxicity and local inflammation symptoms due to prevalent use of antibiotics and/or the presence of immunodeficiency. DNI demonstrates a rapid onset and may progress towards life-threatening complications (3). Therefore it is necessary to be careful in the diagnosis, treatment and clinical course of DNIs.

The purpose of this descriptive study is to present 7-year DNI experience of our clinic along with the literature.

MATERIALS AND METHODS

This study was carried out through the retrospective analysis of 58 patients' data who diagnosed with DNI in Mersin University Hospital Clinic of Pediatric Infectious Diseases between January 2010 and January 2017. The patients' demographic characteristics, medical histories, physical examination findings, and laboratory, bacteriological culture, radiological imaging results, antibiotic and surgical treatments, complications were examined.

Data were evaluated with SPSS 18.0 packaged software. Percentages, mean and SD values were given as descriptive statistics. Student's t-test was used to compare independent two groups. The results were considered statistically significant if P values were less than 0.05.

ETHICAL COMMITTEE

Ethics committee approval was received for this study from Mersin University Clinical Research Ethical Committee on May 11, 2017 (approval number:154).

RESULTS

We studied 58 patients' data. Thirty (51.7%) patients were male, and the mean±SD age was 5.6±4.9 years (the min-max ages were 1.5-16 years). The most frequent initial complaint was neck swelling (96.5%). The average period of time to apply to hospital after the symptoms emerged was 5.4±4.6 days. The most common physical examination findings were neck swelling (96.5%) and movement restriction in the neck (48.3%), respectively. General characteristics of the patients are seen in Table 1.

Twenty-six patients (44.8%) had a history of ambulatory antibiotic treatment for a median value of 6.5 days before they were hospitalized. The prior treatments were oral amoxicillin-clavulanate (46.1%), oral amoxicillin-clavulanate and intramuscular ceftriaxone (23%), intramuscular ampicillin-sulbactam and ceftriaxone (15.3%), oral ampicillin-sulbactam (7.4%), intramuscular cefazolin (7.1%), intramuscular ceftriaxone and oral metronidazole (%1). The length of hospital stay was similar in the patients with and without ambulatory treatment history (11.3±6.8 vs 8.4±4.8 days, p=0.188).

Among the computed tomography (CT) findings accepted to be significant for the DNI diagnosis, there was cellulite in 8 (28.5%), an increase in the adipose tissue density in 16 (57.1%), obliteration in adipose plans in 22 (78.5%), myositis in 12 (42.8%), necrotic lymphadenopathy (LAP) in 8 (28.5%) patients. Neck CT, magnetic resonance imagination (MRI), and ultrasound scan (USG) results are seen in Table 1.

By using detailed anamnesis, physical examination, and laboratory findings the most common etiology of DNIs was defined as acute tonsillopharyngitis (34.4%), (**Table 1**).

Table 1: General characteristics of the patients

Characteristics	Patients (n)	Percent (%)
Female	28	48.3
Male	30	51.7
Initial complaint		
- Neck swelling	56	96.5
- Fever	46	79.3
- Neck pain	18	31.0
- Odinophagia	6	10.3
Physical examination		
- Neck swelling	56	96.5
- Neck movement restriction	28	48.3
- Hyperaemic-hypertrophic tonsils	22	37.9
- Trismus	4	6.9
Ambulatory antibiotic treatment		
	26	44.8
Laboratory		
- CRP elevation (> 5 mg/L)	54	93.1
- Leucocytosis (> 10000/mm ³)	52	89.6
- ESR elevation (> 20 mm/h)	42	72.4
- Thrombocytosis > 500000/ μ L)	18	31.0
- MPV increase (< 11 fL)	10	17.2
Radiological imagination		
Neck CT		
- Parapharyngeal abscess	28	48.3
- Peritonsillar abscess	20	71.4
- Retropharyngeal abscess	4	14.3
- Parapharyngeal and retropharyngeal abscess	2	7.1
- Parapharyngeal and retropharyngeal abscess	2	7.1
Neck USG		
- Submandibular involvement	26	44.8
- Posterior servikal involvement	12	46.1
- Parotitis involvement	6	23.1
- Anterior servikal involvement	4	15.3
- Anterior servikal involvement	4	15.4
Neck MRI		
- Parapharyngeal abscess	4	6.9
- Parapharyngeal abscess	4	100
Etiology		
- Acute tonsillopharyngitis	20	34.5
- Odontogenic	6	10.3
- Post-Varicella	2	3.4
- Unknown	30	51.7
Treatment		
- Medical	22	37.9
- Surgical drainage and medical	36	62.1
Drainage material culture		
- No growth	18	50.0
- Staphylococcus aureus	12	33.3
- Streptococcus spp.	4	11.1
- Klebsiella spp.	2	5.6
- Klebsiella spp.	2	5.6
Complication		
- Mediastinitis	2	3.4
- Airway obstruction	1	1.7
- Airway obstruction	1	1.7

CRP, C-reactive protein; CT, computed tomography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MPV, mean platelet volume; MRI, magnetic resonance imaging; USG, ultrasonography

All of the patients in whom odontogenic etiology was determined had a history of decayed tooth extraction, and their average age was 7.3 ± 1.4 years. The average age of the patients with the other etiologies was 4.9 ± 4.1 years. The difference between the average ages of these groups was statistically insignificant ($p=0.066$).

Overall the length of hospital stay was 9.7 ± 5.9 days. Thirty-two (55.1%) patients were treated with intravenous ampicillin-sulbactam, and 25 (43.1%) patients were treated with intravenous clindamycin. Broad spectrum multi-antibiotic treatment was administered to 1 patient (1.7%) in whom mediastinitis developed. Twenty-two patients (37.9%) healed with medical treatment. Surgical drainage was performed in 36 patients (62.1%) in whom abscess was developed. There was no growth in blood cultures of the patients.

There was bacterial growth in 18 (50%) drainage material cultures. As a complication, airway obstruction developed in 1 patient (1.7%), mediastinitis developed in 1 patient (1.7%). There was no mortality.

The groups in terms of abscess formation were statistically similar in leucocyt, platelet, CRP, ESR, mean platelet volume values, and duration of symptoms ($p=0.400$, $p=0.972$, $p=0.071$,

$p=0.344$, $p=0.483$, $p=0.278$, respectively). Length of hospital stay was longer in patients with abscess than patients without abscess formation (11.6 ± 6.3 vs 7.0 ± 4.1 days, $p=0.027$). **Table 2** shows mean values of clinical and laboratory characteristics.

Table 2: Mean values of clinical and laboratory characteristics

Characteristics	Mean \pm SD
Age (year)	5.6 \pm 4.9
Average symptomatic period before hospital application (day)	5.4 \pm 4.6
Duration of hospitalization (day)	9.7 \pm 5.9
- Ambulatory treated group	11.3 \pm 6.8 ¹
- Ambulatory untreated group	8.4 \pm 4.8 ¹
Group with abscess on	4.6 \pm 3.8 ²
- Duration of symptoms (day)	11.6 \pm 6.3 ³
- Length of stay in hospital (day)	6.5 \pm 5.5 ²
Group without abscess on	7.0 \pm 4.1 ³
- Duration of symptoms (day)	
- Length of stay in hospital (day)	
Leucocyte ($\times 10^3$ /mm ³)	18.5 \pm 7.5
CRP (mg/L)	106 \pm 9.24
ESR (mm/h)	48.1 \pm 34.4
Thrombocyte ($\times 10^3$ /mm ³)	413 \pm 117.2
MPV (fL)	9.1 \pm 2.1

CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MPV, mean platelet volume; SD, standard deviation

1=0.188, 2=0.278, 3=0.027; Student T test

DISCUSSION

Deep neck infections may lead to life-threatening complications by exhibiting a rapid onset and course, so early diagnosis increases the survival rate (3, 4).

About 52% of the patients were males in this study. Some other DNI studies stated that the number of male patients was greater in Turkey (5 - 8). In the literature, also, there are studies demonstrating that DNIs are more frequent in female infants (9 - 11). The relation between DNI and gender could not have been explained yet. The average age of our patients was consistent with the literature, as it was 5.9, 5.6 and 3.1 years in the other studies from Turkey (8, 12, 13).

DNI may not be diagnosed in the early period because of non-specific symptoms and findings at the beginning (14). Therefore detailed anamnesis and physical examination are important for early diagnosis. In this study, the most frequent initial complaint and the physical examination finding was neck swelling regardless of the location of DNI. Similarly, there are publications reporting that the most frequent initial complaint is neck swelling (8, 11, 15, 16). Dissimilarly, Belet et al. and Larawin et al. reported fever to be the most frequent initial complaint (13, 17). The loss of appetite, neck pain, limitation of neck movement, odynophagia, trismus, dysphagia, dyspnea are other symptoms and findings observed in DNIs. In addition, uvular deviation or asymmetrical tonsil size

may be a hint in the DNI diagnosis (18). Tooth decay should be paid attention in the physical examination. The tooth decay was demonstrated to be at the rate of 29-35% in children with DNI (8, 12). In this study, there were 6 patients (10.3%) with the history of tooth decay, and these patients were at the elementary school age. When it is compared with the literature, tooth decay and odontogenic DNI were determined at a lower rate in our patients. This result may indicate that the awareness of the oral and dental health of children has increased in the society. The mean period of applying to hospital after the symptoms began was 5.4 days in this study. Similarly, it was 5.2 and 5.9 days in other studies (8, 12). Forty-five percent of our patients received ambulatory antibiotic treatment before they were hospitalized. Kaya et al. determined 25%, and Bottin et al. determined 52% of the patients received ambulatory antibiotic treatment before hospitalization and this situation prolonged the hospitalization duration (8, 10).

The mean hospitalization duration was 9.7 days in this study. This period was 6.6 days in a study in which submandibular involvement was more frequent and abscess development was less frequent, and it was 13.1 days in a study in which parapharyngeal abscess was determined to be the most frequent finding (8, 19). The greater number of the patients with parapharyngeal abscess might be a factor prolonging hospitalization in this study. There was no delay in the diagnosis and treatment owing to the fact that our hospital is easily accessible for patients and this possibility might be a factor shortening hospitalization.

Leucocytosis and CRP elevation are the laboratory findings supporting the DNI diagnosis. Belet et al. reported CRP elevation at 100 %, Kaya et al. reported CRP elevation at 95.3 % and leucocytosis at 89.5 % rate (8, 13). The fact that CRP value was higher than 100mg/L was shown to be related with complications prolonging the duration of hospitalization (20). In this study, CRP elevation was at 93.14 %, leucocytosis was at 89.61 % rate. Moreover, the highest CRP value of 359 mg/L was determined in the patient with mediastinitis.

Ultrasonography is cheap, portable, radiationless and provides sufficient information about the structure, location, and size in 96% of inflammatory neck masses, so it is suggested to be first line imaging method in the differential diagnosis (21). Computed tomography (CT) provides valuable information about the location, origin, spread of the infection. The sensitivity of contrast CT in the DNI diagnosis is 95 %, its specificity is 53 %. Contrast CT provides correct anatomical information about the cervical space where the infection develops, and guides surgical drainage. Especially, CT should be performed in patients with worsening clinical findings and airway patency (21, 22). In this study, USG was performed in the patients with cellulite and/or myositis in whom serious DNI was not considered in terms of clinical features, and CT imaging was performed in the patients with the pre-diagnosis of serious DNI. Magnetic resonance imaging was performed in 4 patients due to malfunction in the CT device.

According to the ultrasonographic findings, the most frequent involvement was in the submandibular region, and this result was consistent with literature (8, 22, 23). Deep neck abscess was detected in all of the patients in whom contrast CT was performed, and these abscesses were most frequently parapharyngeal. Similarly, Ekşi-oğlu et al. reported that parapharyngeal involvement was the most frequent (1). Huang et al. reported parapharyngeal location at 42% rate and associated this frequency with the fact that infections in the peritonsillar, submandibular and parotid regions can spread to the parapharyngeal region due to anatomical connections (18). Peritonsillar abscesses are frequent in school-age children and adolescents, and they usually begin as exudative tonsillitis and progress to an abscess (13).

Classically, the most frequently anticipated abscess type is peritonsillar. Most probably, we determined peritonsillar location at a secondary frequency because of fewer number of adolescent cases in our study. Retropharyngeal abscesses are observed in the cavity extending from the skull base to the upper mediastinum and in various studies, the retropharyngeal region was reported to be the most frequent

involvement (12, 24). In this study, the retropharyngeal involvement was determined at the least frequency.

The most common causes of DNIs in children are reported to be upper respiratory infections, odontogenic causes, congenital anomalies (12, 20, 25). Otorhinolaryngological infections may spread to the deep neck spaces and lymph nodes directly or through lymphatic drainage. In this study, the etiological cause was acute tonsillopharyngitis in 34.48% of the patients. Kaya et al. determined that the average age of patients with odontogenic DNI was significantly higher than the average age of patients with DNI due to other causes, and explained this result by the fact that the frequency of upper respiratory infections decreases after the age of 6 years and lymph nodes regress (8). In this study, the mean ages of the patients with odontogenic DNI and the patients with DNI due to acute tonsillopharyngitis were statistically similar.

Cellulite and myositis are among the infectious complications of varicella. In this study, two patients in whom DNI developed in the form of submandibular cellulite had histories of varicella. DNIs are polymicrobial infections. *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* and *Peptostreptococcus* are the most frequently isolated anaerobic; group A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*), *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* are the most frequently isolated aerobic microorganisms. When cultivated in the appropriate culture, anaerobic bacteria may be isolated from various abscesses. More than 2/3 of deep neck abscesses contain microorganisms producing beta-lactamase (26). In this study, aerobic and anaerobic cultures of 36 drainage materials were performed, growth was detected in 18 (50%), anaerobic microorganism growth was not observed.

Systemic antibiotic treatment at high doses must be initiated as soon as the DNI diagnosis is made and it must be completed within 2 or 3 weeks. Intravenous antibiotic treatment may be therapeutical in the cellulite period. In cases with abscess surgical drainage should be performed as an addition treatment regimen to antibiotherapy (22). The healing rate with the medical treatment without surgical drainage was reported to be below 20% in the past,

nowadays this rate has got closer to 80% with the more effective use of antibiotics (8, 13, 27). In this study, surgical drainage was performed in 62% of the patients, 28% of patients were recovered with the medical treatment alone.

A delay in the diagnosis and treatment, the presence of a systemic disease or immunodeficiency increase the frequency of complications. Airway obstruction, jugular vein thrombosis, mediastinal spread, pericarditis, pneumonia, arterial erosion, ruptured abscess, sepsis are the complications of DNIs (26). The complication rates were reported as 14%, 16%, and 10% in previous studies (11, 18, 28). In this study, mediastinitis developed in 1 patient, airway obstruction developed in 1 patient, and the complication rate was 3.44%. Baldassari et al. reported young age, retropharyngeal location and *S. aureus* growth to be the factors increasing the complication risk (29). In this study, *S. aureus* grew in the culture of the drainage materials of 2 patients with complications. Owing to the advancements in the diagnosis and treatment methods, the mortality rate in DNI has regressed from 42% to 11% in fifty years (30). In our study, there was no mortality.

The retrospective design can be considered as a limitation of this study.

In conclusion, children with neck swelling and fever should be evaluated in terms of DNI, dental and tonsillar examinations should be done carefully. Contrast CT scan should be performed for pre-diagnosis of cases with serious DNI and surgical drainage should be performed in cases with abscess formation. DNIs threatening airway patency may cause severe morbidity and mortality. Early diagnosis, appropriate antibiotic therapy with or without surgical drainage may improve prognosis.

KAYNAKLAR

1. Eksioglu AS, Timur OM. Computed Tomography Findings in Deep Neck Infections in Children. *Med Bull Haseki* 2014;52:34-8.
2. Suehara AB, Goncalves AJ, Alcadipani FA, Kavabata NK, Menezes MB. Deep neck infections in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:287-92.
3. Boscolo-Rizzo P, Marchiori C, Montolli F, Vaglia A, Da Mosto MC. Deep neck infections: a constant challenge. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:259-65.

4. Chow AW. Life-threatening infections of the head, neck, and upper respiratory tract. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LD (ed). Principles of critical care (2nd ed) New York: McGraw-Hill,1998: 887-94.
5. Unsal Tuna EE, Ozel E, Ozbek C, Ozdem C. Deep neck infection: analysis of 63 cases. Turk Arch Otolaryngol 2008;46:73-7.
6. Cengiz AB, Kara A, Kanra G, et al. Acute neck infections in children. Turk J Pediatr 2004;46:153-8.
7. Cagli S, Yuce I, Guney E. Deep Neck Infections: Results of 50 Cases Erciyes Med J 2006;28:211-5.
8. Kaya EE, Tasar MA, Dallar Bilge Y. Evaluation of Deep Neck Infections in Pediatric Patients. Turkish J Pediatr Dis 2012;6:197-205.
9. Huang TT, Liu TC, Chen PR, et al. Deep neck infection: analysis of 185 cases. Head Neck 2004;26:854-60.
10. Bottin R, Marioni G, Rinaldi R, et al. Deep neck infection: a present-day complication. A retrospective review of 83 cases (1998-2001). Eur Arch Otorhinolaryngol 2003;260:576-9.
11. Cmejrek RC, Cotichia JM, Arnold JE. Presentation, diagnosis, and management of deep-neck abscesses in infants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:1361-4.
12. Tan PT, Chang LY, Huang YC, et al. Deep neck infections in children. J Microbiol Immunol Infect 2001;34:287-92.
13. Belet N, Tapısız A, Ucar Y, et al. Deep neck infections in children. J Pediatr Inf 2007;1:58-62.
14. Cotichia JM, Getnick GS, Yun RD, Arnold JE. Age-, site-, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:201-7.
15. Yen CW, Lin CY, Tsao LY, et al. Children's deep neck infections in central Taiwan. Acta Paediatr Taiwan 2007;48:15-9.
16. Tom MB, Rice DH. Presentation and management of neck abscess: a retrospective analysis. Laryngoscope 1988;98:877-80.
17. Larawin V, Naipao J, Dubey SP. Head and neck space infections. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;13:889-93.
18. Huang CM, Huang FG, Chien YL, Chen PY. Deep neck infections in children. J Microbiol Immunol Infect 2017;50(5):627-33.
19. Ridder GJ, Technau-Ihling K, Sander A, Boedeker CC. Spectrum and management of deep neck space infections: an 8-year experience of 234 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:709-14.
20. Wang LF, Tai CF, Kuo WR, Chien CY. Predisposing factors of complicated deep neck infections: 12-year experience at a single institution. J Otolaryngol Head Neck Surg 2010;39:335-41.
21. Rozovsky K, Hiller N, Koplewitz BZ, Simanovsky N. Does CT have an additional diagnostic value over ultrasound in the evaluation of acute inflammatory neck masses in children? Eur Radiol 2010;20:484-90.
22. Crespo AN, Chone CT, Fonseca AS, et al. Clinical versus computed tomography evaluation in the diagnosis and management of deep neck infection. Sao Paulo Med J 2004;122: 259-63.
23. Parhiscar A, Har-El G. Deep neck abscess: A retrospective review of 210 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:1051-4.
24. Yen CW, Lin CY, Tsao LY, et al. Children's deep neck infections in central Taiwan. Acta Paediatr Taiwan 2007;48:15-9.
25. Grisarso-Soen G, Komisar O, Aizenstein O, et al. Retropharyngeal and parapharyngeal abscess in children: epidemiology, clinical features and treatment. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:1016-20.
26. Brook I. Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. J Oral Maxillofac Surg 2004;62:1545-50.
27. Beck AL. The influence of the chemotherapeutic and antibiotic drugs on the incidence and course of deep neck infections. Ann Otol Rhinol Laryngol 1952;61:515-32.
28. Lee JK, Kim HD, Lim SC. Predisposing factors of complicated deep neck infection: an analysis of 158 cases. Yonsei Med J 2007;48:55-62.
29. Baldassari CM, Howell R, Amorn M, et al. Complications in pediatric deep neck space abscesses. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:592-5.
30. Suehara AB, Gonçalves AJ, Alcadipani FA, Kavabata NK, Menezes MB. Deep neck infection: analysis of 80 cases. Braz J Otorhinolaryngol 2008;74:253-9.

SAĞLIK PERSONELİNDE BEL AĞRISI VE BEL AĞRISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER: KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

THE FREQUENCY OF LOW BACK PAIN AND FACTORS AFFECTING LOW BACK PAIN IN HEALTH CARE WORKERS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Eyyüp DEMİRPOLAT¹, Ayşe Ferdane OĞUZÖNCÜL², Osman KURT²

¹Bingöl Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

²Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Sağlık hizmet alanı, özellikle de hastaneler, çalışma ortamı iş sağlığı ve güvenliği bakımından önemli riskler taşımaktadır. Bu çalışma, sağlık çalışanlarında bel ağrısı görülme sıklığı ve bel ağrısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Araştırmanın evrenini Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan sağlık personeli oluşturmuştur. Sağlık personeli sayısı; 207 doktor, 368 hemşire, 166 ebe ve 283 diğer sağlık personeli olmak üzere toplamda 1024'tür. Araştırmada herhangi bir örneklem seçilmemiştir. Cevaplılık oranı % 48.8 (500 kişi) olmuştur. Veri toplama aracı olarak sağlık çalışanlarının sosyodemografik özelliklerine ilişkin soru formu ve Oswestry Bel Ağrısı ölçeği kullanılmıştır.

BULGULAR: Araştırmaya katılan sağlık çalışanlarının % 67.4'ü kadın olup yaş ortalaması 36.43±8.28 olarak bulunmuştur. Araştırma kapsamına alınan kişilerin % 55.0'i bel ağrısı olduğunu, bel ağrısı olduğunu söyleyenlerin de % 91.5'i bu ağrının işe başladıktan sonra başladığını ifade etmiştir. Egzersiz yapma durumu tüm çalışanlarda değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak bel ağrısı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Egzersiz yapanlar yapmayanlara göre daha az bel ağrısı ile karşılaşmaktadır (p=0.019). Tüm çalışanlarda Oswestry Ölçeği puan ortalamaları 33.78±1.37 olarak bulunmuştur. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu görülmüştür. Hemşire/ebelein bel ağrısı skoru puan ortalaması, doktorların puanından yüksek bulunmuştur (p<0.001).

SONUÇ: Sonuç olarak araştırmamız kapsamına alınan kişilerin yarısından fazlası bel ağrısı olduğunu ifade etmişlerdir. "Oswestry ölçeği"nden aldıkları puanların ortalamaları tüm çalışanlarda 33.78±1.37 olarak bulunmuştur. Sağlık personelinde bel ağrısının azaltılması ve sağlıklı çalışmaları için iş ortamlarının mutlaka ergonomik açıdan değerlendirilmesi ve gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Bel Ağrısı, Bel Ağrısı Prevalansı, Sağlık Çalışanları

ABSTRACT

OBJECTIVE: Healthcare facilities, especially hospitals, carry significant risks in terms of the work environment and occupational health and safety. We aimed, in this descriptive study, to determine the frequency of low back pain and the factors affecting low back pain in healthcare workers.

MATERIAL AND METHODS: Healthcare workers working in Elazığ Training and Research Hospital constituted the universe of the study. A total of 1024 healthcare workers included in the study, and those were composed of 207 physicians, 368 nurses, 166 midwives, and 283 other healthcare personnel. No sample was selected in the study. The response rate was 48.8 % (500 persons). As a data collection tool, a questionnaire regarding the sociodemographic characteristics of healthcare workers and the Oswestry Low Back Scale were used.

RESULTS: Of healthcare workers participating in the study, 67.4 % were women; and the mean age was detected to be 36.43±8.28. 55 % of the study participants stated that they had low back pain. Among those, 91.5 % notified to experience pain beginning after working. When exercising is evaluated in all employees, a statistically significant difference was found between those with and without low back pain. Those who exercised faced less back pain than those who did not (p=0.019). The mean score of the Oswestry Scale was found to be 33.78±1.37 in all employees. We, however, observed the score in women to be higher than in men. Remarkably, the nurses'/midwives' score was higher than physicians' score (p<0.001).

CONCLUSIONS: As a result, more than half of the persons included in our study stated that they had low back pain. The mean of the scores they got from the Oswestry Scale was detected to be 33.78±1.37 in all employees. For reducing low back pain in healthcare workers, and for healthy work, ergonomic evaluation of work environments of employees should be provided. The necessary arrangements should also be made to be successful.

KEYWORDS: Low Back Pain, Prevalence of Low Back Pain, Healthcare Workers

Geliş Tarihi / Received: 16.12.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 21.05.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Osman KURT
Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

E-mail: drkurtosman@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-6601-5756, 0000-0002-9820-9720, 0000-0003-4164-3611

GİRİŞ

Hastaneler, gerek iş sağlığı gerekse iş güvenliği bakımından önemli riskler taşımaktadır (1).

Hastane ortamı, hastane çalışanlarının sağlığını olumlu ya da olumsuz etkileyebilecek bazı etmenleri içerir. Meslek hastalıkları, çalışma hayatı ile ilgili hastalıklar, iş kazaları ve mesleki hastalıklar çalışma hayatından kaynaklı bazı sağlık sorunları olarak incelenebilir (2).

İşyeri kaynaklı kas-iskelet sistemi hastalıkları, en fazla rastlanan sağlık sorunlarından biridir. Buna ek olarak bu hastalıklar içinde en fazla görülen hastalık bel ağrısıdır (3, 4). Yaşamı boyunca herhangi bir zamanda bel ağrısı ile karşılaşma oranı dünyada nüfusun %70 - 80'i olarak belirtilirken, bel ağrısının %40 - 50'si bir haftada, %50 - 85'i bir ayda, %90'ı iki ay içinde iyileşir. Ayrıca on beş günden daha fazla bel ağrısı çeken vakalar yalnızca %14'ünde görülür. İncelenen hastaların %95'inde bel ağrısı nedeni mekaniktir (5).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda bel ağrısının çalışanların %20 - 50'sini, ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %30 - 70'ini etkilediği belirlenmiştir (4, 6 - 10). 1997'de ABD'de bel ağrısı tedavi maliyetinin her hasta için 18.000 dolara vardığı ve buna 22.000 dolarlık iş günü kaybı maliyetinin eklendiği bildirilmiştir. İsveç'te tüm çalışma günlerinin %1'inin bel ağrısı nedeni ile kaybedildiği, hastalık raporlarının %12,5 - 13,5'unun bel ağrısına bağlı olduğu bulunmuştur. ABD'de bel ağrısı nedeni ile 2,4 milyon kişide kalıcı ve 2,4 milyon kişide geçici sakatlık ortaya çıkmıştır (11). Özellikle gelişmiş ülkelerde bel ağrısının, nüfus artışına paralel olmaksızın hızla artış gösterdiği bildirilmiştir. Bütün bu verilerle bel ağrısının gelişmiş ülkelerde ekonomiyi tehdit edecek boyutlarda mali kayıplara yol açtığı bilinmektedir. Birçok ülkede iş gücü kaybında baş ağrısından sonra ikinci sırada görülmektedir. ABD'de hastaneye yatırılma sırasında ikinci ve doktora başvurmada üçüncü sırada olduğu ve üretimin düşmesini etkileyen en önemli sebep olduğu kabul edilmektedir (12).

Günlük yaşamın büyük çoğunluğunun geçtiği işyeri ortamı, çalışanların sağlığını etkileyen birçok faktör içerir. Bu faktörler içinde uygun olmayan sırt duruşu, fiziksel zorlayıcı hareketlerde bulunma, titreşime maruz kalma gibi durumlar

bel ağrısı oluşumunda etkili olabilmektedir (6, 7). Uygun olmayan sırt duruşuna sahip ve fiziksel zorlayıcı hareketlerde bulunan kişilerde bel ağrısı görülme oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (3).

Sağlık alanı, diğer tüm iş alanlarındaki gibi sektörel riskler barındırmaktadır. Bu riskler personelin vereceği hizmeti ve o hizmeti alan kişileri de ilgilendirmektedir. Bunun yanı sıra topluma verilen sağlık hizmetlerinin niteliği, sağlık personelinin çalışma ortamı ve yaşam standartları ile ilişkilidir (2).

Bu çalışma, bir eğitim araştırma hastanesindeki sağlık çalışanlarında bel ağrısı görülme sıklığı ve bel ağrısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipte olan bu araştırmanın evrenini Elazığ ili sınırları içindeki Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan sağlık personeli oluşturmuştur. Bu kapsamda Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ki görev alan sağlık personeli sayısı; 207 doktor, 368 hemşire, 166 ebe ve 283 diğer sağlık personeli olmak üzere toplamda 1024'tür. Araştırmanın kapsamında herhangi bir örneklem seçilmeden evrenin tümüne ulaşılması hedeflenmiştir. Cevaplılık oranı %48,8 (500 kişi) olarak bulunmuştur. Ulaşılama nedenleri izinli olma, raporlu olma, görevlendirme ve görüşmeyi kabul etmemedir. Çalışmada anket kullanılmıştır ve anketler araştırma kapsamına alınan kişiler ile yüz yüze görüşme yöntemi ile katılımcılar tarafından doldurulmuştur.

Araştırmacı tarafından çeşitli kaynaklardan literatür bilgileri taranarak yapılan anket formu sosyo-demografik özellikler, beden kitle indeksi, bel ağrısı ile ilişkili değişkenler, çalışma süresi ve yapılan görevlere ait özellikler ve Oswestry bel ağrısı testine ait soruları içermektedir. Sosyo-demografik özelliklerle ilgili olarak anket 20 soru, bel ağrısı ile ilişkili değişkenler 13 soru, iş ortamı ve yapılan görevlere ait özellikler 15 soru ve oswestry bel ağrısı testi 10 soru içermektedir.

Oswestry bel ağrısı ölçeği Fairbank tarafından fonksiyonel yetersizliği belirlemek için geliştirilmiştir (13). Yakut ve ark. tarafından Türkçe

geçerlik ve güvenilirliği belirlenmiştir (14). Bu ölçekte günlük yaşam aktivitelerini 10 değişik açıdan (ağrının şiddeti, kişisel bakım, kaldırma, yürüme, oturma, ayakta durma, uyuma, ağrının değişme derecesi, sosyal yaşam, seyahat) ölçmektedir. Her bölüm için 0 - 5 arasında puan verilen 6 seçenek mevcuttur. 0 - 4 puan engellilik yok, 5 - 14 puan hafif, 15 - 24 puan orta, 25 - 34 puan ciddi, 35 - 50 puan ise tam (ileri derecede) fonksiyonel yetersizlik olarak değerlendirilmektedir. Ölçekten alınan minimum puan 0, maksimum puan 50'dir. Ölçekte sıralanan puanlar 0 dan, 50 ye kadar olmaktadır. 50 puan fonksiyonel olarak kısıtlılığın yüksek düzeyde olduğunu belirtir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiki değerlendirme için IBM SPSS for Windows, version 22.0 (IBM statistics for Windows version 22, IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerde değişkenlerin özelliğine göre; yüzde, t testi, ki kare testi, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ortalama testleri kullanılmış, ortaya çıkan farklılıkların hangi gruptan kaynaklandığının tespiti için çoklu karşılaştırma testlerinden biri olan Tukey HSD testi uygulanmıştır. Ortalama hesapları standart sapmalar ile birlikte verilerek (Ort.±SD), p<0.05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

ETİK KURUL

Araştırma öncesinde "Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul'dan 66801499/199/ onay numarası ile onay alınmış olup ilgili kurumdan da çalışma izni alınmıştır.

BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan sağlık personelinin %67.4'ü kadın olup, %75.2'si evlidir. Katılımcıların yaş ortalaması 36.43±8.29 (min=18, maks= 60) olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılanların % 68.2'sinin çocuğu bulunmaktadı ve ortalama çocuk sayısı 1.91±0.7 olarak bulunmuştur. Çocuğu olanların %96.7'sinin çocuk sayısı 1-3 arasında değişmektedir.

Çalışmaya katılanların %24.0'ü 36-40 yaş grubunda iken, %18.4'ü 31-35 yaş grubunda, %18.0'i 46 yaş ve üzeri, %17.2'si 41-45 yaş gru-

bunda, %15.6'sı 25 - 30 yaş grubunda ve % 6.8'i 24 yaş ve altında bulunmuştur. Araştırma kapsamına alınan kişilerin çalışmanın yapıldığı zaman diliminde çalıştıkları yer ile ilgili özellikleri görülmektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Araştırma kapsamına alınan kişilerin çalışma özellikleri ile ilgili dağılımları

Çalışma özellikleri (n=500)	Sayı	%
Çalışma yılı		
0-4 yıl	62	12.4
5-9 yıl	121	24.2
10-14 yıl	71	14.2
15 yıl ve üzeri	246	19.2
Nöbet tutma durumu		
Evet	250	50.0
Hayır	250	50.0
Vardiya durumu		
Evet	131	73.8
Hayır	369	26.2
Çalışılan birim	Sayı	%*
Dahili birim	166	33.2
Cerrahi birim	103	20.6
Acil	60	12.0
Ameliyathane	46	9.2
Yoğun bakım	48	9.6
Poliklinik	25	5.0
İdari	16	3.2
Laboratuvar	27	5.4
Eczane	9	1.8

*Sütun yüzdesi

Katılımcıların %33.2'si dahili bilimlerde çalışmaktadır. Ortalama ayakta kalma süresi 6.20±2.79 saat olan sağlık çalışanlarının yarısı nöbet tutmaktadır.

Ortalama çalışma süresi 13.96±8.41 yıl ve ortalama günlük çalışma süresi 10.19±4.99 saat olarak bulunmuştur. Sağlık çalışanlarının 286 (%57.2)'si hemşire/ebe, 97 (%19.4)'si hekim, 63 (%12.6)'ü teknisyen/tekniker grubu, 28 (%5.6)'i sağlık memuru, 8 (%1.6)'i fizyoterapist ve 15 (%3.0)'i diğer sağlık personeli olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılanların 281 (%56.2)'i düzenli egzersiz yapmadığını, 86 (%17.2)'si düzenli egzersiz yaptığını ve 133 (%26.6)'ü bazen egzersiz yaptığını belirtmiştir.

Araştırma kapsamına alınan kişilerin % 55.0'i bel ağrısı olduğunu, bel ağrısı olduğunu söyleyenlerin de % 91.5'i bu ağrının işe başladıktan sonra görüldüğünü ifade etmiştir (**Tablo 2**).

Tablo 2: Araştırma kapsamına alınan kişilerin bel ağrı durumunun dağılımı

Bel ağrı durumunun dağılımı	Sayı	%*
Bel ağrısı (n=500)		
Var	275	55.0
Yok	77	15.6
Bazen	147	29.4
Bel ağrısı zamanı (n=422)		
İşe başladıktan önce	36	8.5
İşe başladıktan sonra	386	91.5
Bel ağrısı tanı alma durumu (n=500)		
Evet	229	45.8
Hayır	271	54.2

Araştırma kapsamına alınan kişilerin cinsiyete göre bel ağrı durumuna bakıldığında "evet"

diyen kadınların oranı %58.5, "hayır" diyenlerin oranı %13.9 ve "bazen" diyenlerin oranı ise %27.6 olarak bulunmuştur. Erkeklerde "evet" diyenlerin oranı %47.9, "hayır" diyenlerin oranı %19.0 ve "bazen" diyenlerin oranı ise %33.1 olmuştur. Bel ağrısı varlığı ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak bir ilişkisi bulunamamıştır ($p>0.05$).

Bel ağrısı ile nöbet tutup tutmama, yaş ve kilolu olup olmama arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Eğilerek çalışma, uzun süre ayakta kalma ve stresli işte çalışma sıklığına göre bel ağrısı yaşama durumu anlamlı farklılık göstermektedir. İşle ilgili bazı değişkenlere göre bel ağrısı yaşama durumu görülmektedir (**Tablo 3**).

Tablo 3: Araştırma kapsamına alınan kişilerin bazı değişkenlere göre bel ağrısı yaşama durumunun dağılımı

Değişkenler (n=500)	Bel ağrısı olan		Bel ağrısı olmayan		
	Sayı	%	Sayı	%	
Uzun süre oturma					
Sıklıkta	101	23.9	24	30.8	P=0.182
Ara sıra	207	49.1	40	51.3	
Karşılaşmadım	114	27.0	14	17.9	
Eğilerek çalışma					
Sıklıkta	214	50.7	22	28.2	P=0.000
Ara sıra	183	43.4	41	52.6	
Karşılaşmadım	25	5.9	15	19.2	
Ağır yük kaldırma					
Sıklıkta	86	20.4	12	15.4	P=0.208
Ara sıra	243	57.6	42	53.8	
Karşılaşmadım	93	22.0	24	30.8	
Uzun süre ayakta kalma					
Sıklıkta	290	68.7	38	48.7	P=0.002
Ara sıra	117	27.7	34	43.6	
Karşılaşmadım	15	3.6	6	7.7	
Aşırı stresli iş					
Sıklıkta	291	69.0	35	44.9	P=0.000
Ara sıra	122	28.9	35	44.9	
Karşılaşmadım	9	2.1	8	10.3	

Vardiyalı çalışma ve nöbet tutma tüm çalışanlarda değerlendirildiğinde istatistiksel olarak bel ağrısı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Egzersiz yapma durumu tüm çalışanlarda değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak bel ağrısı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Egzersiz yapanlar yapmayanlara göre daha az bel ağrısı ile karşılaşmaktadır ($p=0.019$).

Bel ağrısına sahip olanlarda ağrının şiddetini ve neden olduğu engelliliği ölçen Oswestry ölçe-

ğinden aldıkları puanların ortalamaları tüm çalışanlarda 33.78 ± 1.37 olarak bulunmuştur. Kadınlarda 35.47 ± 13.96 ve erkeklerde 30.27 ± 12.55 bulunmuştur. Ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.001$).

Araştırma kapsamına alınan kişilerin yaş gruplarına göre Oswestry Ölçeği puan ortalamaları arasında fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışılan birime bakıldığında Oswestry Ölçeği puan ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamamasına rağmen, eczane ve idari kadroda çalışanlarda puan ortalaması daha düşük bulunmuştur.

Araştırma kapsamına alınan sağlık personelinin Oswestry ölçeğine göre bel ağrısı skoru puan ortalamalarının dağılımı incelendiğinde; hemşire/ebelerin bel ağrısı skoru puan ortalaması 36.76 ± 14.38 iken, doktorların bel ağrısı skoru puan ortalaması 29.19 ± 11.36 olarak bulunmuştur ($p<0.001$), (**Tablo 4**).

Tablo 4: Araştırma kapsamına alınan kişilerin yaş gruplarına göre Oswestry Ölçeği puan ortalamaları

Birim (n=500)	Ort.±SS	P değeri
Hemşire/ebe ^Δ	36.76±14.38	
Doktor ^Δ	29.19±11.36	F=6.805
Fizyoterapist	28.30±8.50	P<0.001
Sağlık teknikeri/teknisyen ^Δ	30.50±11.53	
Sağlık memuru	30.62±14.18	
Diğer sağlık personeli*	29.88±11.89	

*Psikolog, eczacı, diyetisyen, biyolog

Δ# Tukey HSD ile farklılığın kaynaklandığı gruplar

TARTIŞMA

Araştırmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere göre çalışan sağlık personelinin %67.4'ü kadın olarak tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada araştırma kapsamında bulunan hastanede, çalışan personelin %60.2'sini kadınlar oluşturmaktadır (15). Bir başka çalışmada ise bir kamu kurumunda çalışan personelin bel ağrısı sıklığı ve nedenleri incelenmiş ve çalışmaya katılan 238 personelin %51.7'sinin erkek olduğu belirtilmiştir (16). Araştırmaya dâhil edilen çalışanların ortalama çalışma süresi 13.96 ± 8.41 yıl ve ortalama günlük çalışma süresi 10.19 ± 4.99 saat olduğu bulunmuştur. Sağlık çalışanlarının en fazla hemşire/ebe ve doktor grubunda olduğu bulunmuştur. Karabağ'ın araştırmasına göre

de en fazla bulunan meslek grubu hemşire ve doktor olarak bulunmuştur (15). Çalışmamıza katılan personelin %50'si nöbet tutmakta iken %73.8'i vardiyalı çalışmaktadır. Benzer olarak %40.1'i gündüz, %3.9'u gece, %56'sı gece-gündüz olarak çalıştığı belirtilen bir araştırma da mevcuttur. Buna ek olarak ortalama ayakta kalma süresi 6.20 ± 2.79 saat olan sağlık çalışanlarının %56.2'si düzenli egzersiz yapmadığı bildirilmiştir (15). Çalışmamızda çalışma süresi ile bel ağrısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Karadağ ve Yıldırım'ın çalışmalarında haftalık çalışma süresinin bel ağrısı oluşumunda etkili olmadığı saptanmıştır (17).

Bu bakımdan çalışmamız literatür ile uyum göstermektedir.

Araştırmamız kapsamına alınan kişilerin %55.0'ı bel ağrısı olduğunu, bel ağrısı olduğunu söyleyenlerin %91.5'i bu ağrının işe başladıktan sonra başladığını ifade etmiştir. Karataş ve ark.'na göre bel ağrısının çalışmaya başladıktan sonra (12.6 ± 8.64 yıl) ortaya çıktığını ifade edenlerin bulunduğu çalışmada, bel ağrısı puanı daha yüksek saptanmış olup, bu puan farkının yapılan istatistiksel analiz sonucu olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (18).

Araştırma kapsamına alınan kişilerin cinsiyete göre bel ağrı durumuna bakıldığında "evet" diyen kadınların oranı %58.5 iken, erkeklerin oranı %47.9'dur. Erkeklerde "bazen" diyenlerin oranı %33.1 olmuştur. Literatürlerde bel ağrısının cinsiyet açısından kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (15, 19, 20). Yüksel'in yaptığı çalışmada Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan personelde, bel ağrısı tüm çalışanlarda cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde kadınlarda daha fazla görülmekte ve istatistiksel olarak fark olduğu belirtilmektedir (21).

Araştırmamız sonucu eğilerek çalışma, uzun süre ayakta kalma ve stresli işte çalışma sıklığına göre bel ağrısı yaşama durumu anlamlı farklılık göstermektedir. Gün ve ark. yaptıkları çalışmada çalışma pozisyonunun (oturma, ayakta durma) bel ağrısı görülme sıklığını arttırdığı saptanmış ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (22). Bir çalışmada hastanede çalışma pozisyonu sorgulandığında ayakta-hareketli olarak çalışanların

oturarak-ayakta durağan çalışanlara göre, hem yaşam boyu bel ağrısı sıklığı hem de mevcut bel ağrısı sıklığı daha yüksek bulunmuştur (23). Çalışanlarda en fazla bel ağrısı, ağır kaldıran ve uzun süre ayakta kalan bireylerde görülmektedir (16, 24).

Araştırmamız kapsamında vardiyalı çalışma ve nöbet tutma tüm çalışanlarda değerlendirildiğinde istatistiksel olarak bel ağrısı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yılmaz ve ark. yaptıkları çalışmada gündüz-nöbet şeklinde çalışanlarda bel ağrısı görülme sıklığı daha yüksek bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (25). Altinel ve ark. yaptıkları çalışmada vardiyalı çalışan hemşirelerde gündüz çalışan hemşirelere göre bel ağrısı görülme sıklığı daha yüksek bulunmuş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır (26). Çalışmamızda elde edilen bulgular literatür bulgularını desteklemektedir.

Çalışmamızda egzersiz yapma durumu tüm çalışanlarda değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak bel ağrısı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu duruma göre egzersiz yapanlar yapmayanlara göre daha az bel ağrısı ile karşılaşmaktadır. Tekin'in yapmış olduğu çalışmada madencilerde egzersiz alışkanlığı olanların oranı %14.7 olarak bulunmuştur (27).

Egzersiz alışkanlığı olan madencilerde bel ağrısının daha az olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da düzenli egzersiz yapma ile bel ağrısı arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (28). Lee ve ark.'nın 3.000 erkek işçi üzerinde yaptıkları çalışmada egzersiz alışkanlığı olanlarda bel ağrısının daha düşük oranda olduğu bulunmuştur (29). Böylece çalışmamız ve literatür arasında uyumlu bir sonuç ortaya konmuştur.

Çalışmamızda bel ağrısına sahip olanlarda ağrının şiddetini ve neden olduğu engelliliği ölçen "Oswestry ölçeği"nden aldıkları puanların ortalamaları tüm çalışanlarda 33.78 ± 1.37 olarak bulundu. Kadınlarda 35.47 ± 13.96 ile erkeklerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Kabataş ve arkadaşların çalışmasında ise kadınların aldıkları bu puanın puanının (9.17 ± 8.23), erkeklere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yapılan analiz sonucuna aradaki fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur (30). En yüksek Oswestry Ölçeği puan ortalaması acil birimde çalışan personelde 36.77 ± 15.43 , poliklinikte çalışan personelde ise 36.02 ± 14.66 şeklinde bulunmuştur. Dahili birimde çalışan personelde Oswestry Ölçeği puan ortalaması 32.59 ± 13.57 , cerrahi birimde çalışan personelde 34.92 ± 13.93 , idari birimde çalışan personelde 29.37 ± 14.31 şeklinde tespit edilmiştir. Araştırmamız sonucunda çalışılan birime bakıldığında Oswestry Ölçeği puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamasına rağmen, eczane ve idari kadroda çalışanlarda puan ortalaması daha düşük bulunmuştur. Bu durum ise daha az iş yükü olan birim çalışanlarında bel ağrısı görülme oranının daha düşük olduğunu göstermektedir.

Araştırma kapsamına alınan sağlık personelinin Oswestry ölçeğine göre bel ağrısı skoru puan ortalamalarının dağılımı incelendiğinde; hemşire/ebelerin bel ağrısı skoru puan ortalaması 36.76 ± 14.38 iken, doktorların bel ağrısı skoru puan ortalaması 29.19 ± 11.36 olarak bulunmuştur. Kabataş ve ark. çalışmasında doktorların %25.9'unda hafif (5-14 puan), %7.5'inde orta (15-24 puan), ebe ve hemşirelerin, %44.4'ünde hafif, %13.9'unda orta, %5'inde ciddi, sağlık memurlarının %42.8'inde hafif, %7.1'inde orta derecede bel ağrısı şikayetleri olduğu belirlenmiştir (30). Ayrıca çalışmamızda meslek olarak baktığımızda fizyoterapistlerde Oswestry ölçeğine göre bel ağrısı skoru puan ortalamaları 28.30 ± 8.50 iken, Sağlık tekniker/teknisyenlerinde 30.50 ± 11.53 ve sağlık memurlarında 30.62 ± 14.18 şeklindedir. Çalışmamız sonucunda araştırma kapsamına alınan sağlık personelinin Oswestry ölçeğine göre bel ağrısı skoru puan ortalamalarının dağılımı incelendiğinde; hemşire/ebelerin bel ağrısı skoru puan ortalaması 36.76 ± 14.38 'dir. Altinel ve ark. yaptıkları çalışmada hemşirelerde bel ağrısı sıklığının hekimlerden yaklaşık iki kat daha fazla bulunduğunu saptamışlardır (26).

Sonuç olarak araştırmamız kapsamına alınan kişilerin %55.0'ı bel ağrısı olduğunu ifade etmişlerdi. Eğilerek çalışma, uzun süre ayakta kalma ve stresli işte çalışma sıklığına göre bel ağrısı yaşama durumu anlamlı farklılık göstermektedir. Egzersiz yapanlar yapmayanlara göre daha az bel ağrısı ile karşılaşmaktadır. "Oswestry öl-

çeği"nden aldıkları puanların ortalamaları tüm çalışanlarda 33.78 ± 1.37 olarak bulundu. Araştırma kapsamına alınan hemşire/ebelerin bel ağrısı skoru puan ortalaması 36.76 ± 14.38 iken, doktorların bel ağrısı skoru puan ortalaması 29.19 ± 11.36 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$).

Sağlık personelinde bel ağrısının imkânlar dâhilinde azaltılması ve sağlıklı bir şekilde çalışmalarını için çalışma ortamlarının mutlaka ergonomik açıdan değerlendirilmesi ve gerekli düzenlemelerin yapılması gerekmektedir.

ARAŞTIRMANIN KISITLILIĞI

Bu araştırma Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan ve araştırmayı gönüllü olarak kabul eden sağlık personelinin cevapları ile sınırlı kalmıştır. Gönüllü olmayan, izinde olan personel araştırma kapsamı dışında bırakılmıştır. Araştırmamızda gönüllük oranı beklenenin çok altında bulunmuştur. Örnek büyüklüğünden kaynaklanan bu sınırlılık, elde edilen bulguların güvenilirliğini ve veri analizinin gücünü sınırlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Solmaz M, Solmaz T. Hastanelerde İş Sağlığı ve Güvenliği. GÜSBD 2017;6(3):147-56.
2. Saygun M. Sağlık personelinin sağlığı. Hasuder Türkiye İş Sağlığı Raporu. Kırıkkale. 2012.
3. Özcan E (Editör). Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi. In: Özcan E, Ketenci A. İşe Bağlı Bel Ağrısı. İstanbul; Nobel Kitabevi, 2002:303-15.
4. Schiltenswolf M, Henningsen P (Editör). Muskuloskeletal Ağrıların Epidemiyolojisi. In: Saridoğan M. Muskuloskeletal ağrılar biyopsikososyal yaklaşımla tanı ve tedavi. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık, 2008:1-320.
5. Yaraşır E, Pirinççi E, Deveci SE. Bel Ağrısında Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2018;27(1):93-108.
6. Punnett L, Wegman DH. Work-related musculoskeletal disorders: The epidemiologic evidence and the debate. Journal of Electromyography and Kinesiology 2004;14:13-23.
7. Punnett L, Prüss-Ustün A, Nelson DI et al. Estimating the global burden of low back pain attributable to combined occupational exposures. American Journal of Industrial Medicine 2005;3:1-14.
8. Ghaffari M, Alipour A, Jensen I, Farshad AA, Vingard E. Low back pain among Iranian industrial workers. Occupational medicine 2006;56(7):455-60.

- 9.** Atasoy A, Keskin F, Başkesen N, Tekingündüz S. Laboratuvar çalışanlarında işe bağlı kas-iskelet sistemi sorunları ve ergonomik risklerinin değerlendirilmesi. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi 2010;2:90-113.
- 10.** Janwantanakul P, Pensri P, Moolkay P, Jiamjarasrangsi W. Development of a risk score for low back pain in office workers-a cross-sectional study. BMC Musculoskeletal Disorders 2011;12:23.
- 11.** Berker E (Editör). Ağrı. In: Erdine S. Bel Ağrılarında Epidemiyoloji. İstanbul: Alemdar Ofset, 2000:325-7.
- 12.** Berker E (Editör). Bel Ağrısı Tanı ve Tedavi. In: Özcan E. Bel Ağrısında Epidemiyoloji. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002:51-6.
- 13.** Fairbank CJ, Davies J, O'Brien J. The Oswestry low back pain questionnaire. Physiotherapy 1980;66:271-3.
- 14.** Yakut E, Duger T, Öksüz C et al. Validation of the Turkish version of the oswestry disability index for patients with low back pain. Spine 2004;29:581-5.
- 15.** Karabağ ÖO. Üniversite hastanesi çalışanlarında bel ağrısı prevalansı ve ilişkili etmenler. Uzmanlık Tezi. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, 2010.
- 16.** Kömü Y. Bir kamu kurumunda çalışanlarda bel ağrısı sıklığı ve ilişkili faktörlerin incelenmesi. Doktora tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
- 17.** Karadağ N, Yıldırım M. Hemşirelerde çalışma koşullarından kaynaklanan bel ağrıları ve risk faktörleri. Hemşirelik Forumu Dergisi 2004;7:49.
- 18.** Karataş M. Lomber omurganın fiziksel özellikleri ve fonksiyonel biyomekaniği. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonu: Ankara 2000;1:459-80.
- 19.** Schneider S, Randoll D, Buchner M. Why do women have back pain more than men? A representative prevalence study in the Federal Republic of Germany. Clin J Pain 2006;22:738-47.
- 20.** Miranda H, Viikari-Juntura E, Martikainen R. Individual factors, Occupational loading, and physical exercise as predictors of sciatic pain. Spine 2002;27:1102-09.
- 21.** Yüksel S. Kocaeli üniversitesi araştırma ve uygulama hastanesinde hasta bakımında görev alan hemşire ve personelde bel ağrısı sıklığı ve etkileyen etmenler. Uzmanlık Tezi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2010.
- 22.** Gün K, Arasan F, Terzibaşoğlu AM, Sarıdoğan M. Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerde bel ağrısı görülme sıklığının belirlenmesi. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2010;40:136-43.
- 23.** Üstün Z. Bir üniversite hastanesi hemşirelerinde bel ağrısı sıklığı fonksiyonel yetersizlik düzeyi ve ilişkili etmenler. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 2004.
- 24.** Bejia I, Younes M, Jamila HB. Prevalence and factors associated to lowback pain among hospital staff. Joint Bone Spine 2005;72:254-9.
- 25.** Yılmaz E, Özkan S. Bir ilçede çalışan hemşirelerin sağlık sorunları ve yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2006;1:3.
- 26.** Altınel L, Köse KÇ, Altınel EC. Profesyonel hastane çalışanlarında bel ağrısı prevalansı ve bel ağrısını etkileyen faktörler. Tıp Araştırmaları Dergisi 2007;5(3):115-20.
- 27.** Tekin Y. Madencilerde bel ağrısı sıklığının değerlendirilmesi ve ofis çalışanları ile karşılaştırılması. Yüksek Lisans tezi. Zonguldak: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, 2006.
- 28.** Howel T. Musculoskeletal profile and incidence of musculoskeletal injuries in light weight women rowers. Am J Sports Medicine 1984;12(4):278-82.
- 29.** Lee P, Helewa A, Goldsmith CH, Smythe HA, Stitt LW. Low back pain: prevalence and risk factors in an industrial setting. The Journal of Rheumatology 2001;28 (2):346-51.
- 30.** Kabataş MS, Kocuk M, Küçükler Ö. Sağlık çalışanlarında bel ağrısı görülme sıklığı ve etkileyen faktörlerin incelenmesi. Fırat Üniversitesi Tıp Dergisi 2012;26(2):65-72.

DIYABETİK HASTALARDA İLAÇ DIŞI BİTKİSEL ÜRÜN VEYA DİĞER YÖNTEMLERİN KULLANIMI

USE OF NON-MEDICINAL HERBAL PRODUCTS OR OTHER METHODS IN DIABETIC PATIENTS

Uğur ERGÜN, Ahmet ÜRK, Ali KIRIK, Ayşe UYSAL, Mustafa EROĞLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Tüm dünyada ve ülkemizde insanların tamamlayıcı ve alternatif tıp yöntemlerine ilgileri gün geçtikçe artmaktadır. Genellikle bitkisel ürünler ve gıda takviyeleri hastalar tarafından en çok kullanılan yöntemlerdir. Bu ürünlerin kullanımı diyabet hastalarında da çok sık tercih edilmektedir. Bu hastalarda bitkisel ürünler veya diğer yöntemlerin kullanımı morbidite ve mortalite açısından risk oluşturabilmektedir. Bu çalışma diyabetik hastalarda kullanılan bitkisel ürün, gıda takviyesi veya diğer yöntemleri, hangi sıklıkla kullandıkları ve yan etkilerini incelemek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu çalışma, Şubat 2020 - Mart 2020 tarihleri arasında Balıkesir Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran, 18 ile 90 yaş arasında görüşmeyi kabul eden diyabetes mellitus tanılı ve takipli 569 hastada yüz yüze görüşme yöntemi ile yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamıza katılan diyabet hastalarının 233 (%40,9)'ü erkek; 336 (%59,1)'i kadındı. Çalışmamıza katılan Diabetes Mellitus (DM) hastalarının hastalıklarına yönelik herhangi bir ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntem kullanıp kullanmadığı sorgulandığında 366 (%64,3)'sı bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanmadığını belirtirken, 203 (%35,7)'ü kullandıklarını belirtmişlerdir. Bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan hastaların çoğunluğu 174 (%85,7)'ü gıda takviyelerini kullandıklarını belirtmişlerdir. Gıda takviyesi kullananlar ise en sık tarçın (%60,2) ve limon (%11,4) gibi gıdaları kullanmışlardır. Hastaların 156 (%76,8)'sı kullandığı bitkisel ürün veya diğer yöntemler hakkında doktoruna bilgi vermediğini söylemişlerdir. Kullananların sadece %3'ünde yan etki görülmüştür.

SONUÇ: Diyabet tanılı hastaların önemli bir kısmı ilaç dışı bitkisel ürün, gıda takviyesi veya diğer yöntemleri kullanmaktadır. Katılımcıların çoğu kullanmış oldukları yöntemler hakkında hekimine bilgi vermediği görülmüştür. Bu durum istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Bu yüzden hekimlerin anamnez kısmında ilaç sorgulama açısından dikkatli olmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Diyabetik hastalar, Bitkisel ürün, Gıda takviyesi, Anket

ABSTRACT

OBJECTIVE: The interest of people is increasing in complementary and alternative medicine methods in the world and our country day by day. Generally, herbal products and food supplements are the most used methods by patients. The use of these products is also frequently preferred in diabetes patients. The use of herbal products or other methods may pose a risk in terms of morbidity and mortality in these patients. The present study aimed to investigate the use of herbal supplements in diabetic patients as well as the methods of administration and the side effects of the products.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive and cross-sectional study was carried out by conducting face-to-face interviews with 569 patients diagnosed with diabetes mellitus and followed up. The interviews were conducted with the volunteer patients aged between 18 and 90 and admitted to the Balıkesir University Hospital Internal Medicine Polyclinic between February 2020 and March 2020.

RESULTS: In this study, 233 (40.9%) of diabetes patients who participated in the study were male; 336 (59.1%) of them were female. When the Diabetes mellitus (DM) patients participating in the study were questioned whether they had used any non-medical herbal products or other methods for their diseases, 366 (64.3%) of them stated that they had not used herbal products or other methods, while 203 (35.7%) stated that they had used it. The majority of the patients (N=174; 85.7%) using herbal products or other methods stated that they had used food supplements. Those who used food supplements most frequently had used foods such as cinnamon (60.2%) and lemon (11.4%). 156 (76.8%) of the patients stated that they had not informed their physicians about the herbal product or other methods used. Only 3% of users had side effects.

CONCLUSIONS: Most patients with diabetes use non-medical herbal products, food supplements or other methods. It was seen that most of the participants did not inform their physicians about the methods they used. This situation can cause undesirable results. Therefore, physicians should be careful in terms of drug questioning the anamnesis section.

KEYWORDS: Diabetic patients, Herbal product, Food supplement, Survey

Geliş Tarihi / Received: 16.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 21.05.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Uğur ERGÜN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: mdbalkes10@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6111-0030, 0000-0001-9799-2971, 0000-0002-7982-9262, 0000-0002-5581-8104, 0000-0002-7526-7151

GİRİŞ

Diyabet Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (1). Uluslararası Diyabet Federasyon'un diyabet prevalansı güncel verileri ele alındığında dünyadaki yetişkin nüfusun %8,8' i diyabet hastasıdır. 2045 yılına kadar bu rakamın 629 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Bu durumun en başlıcaları nüfus artışı ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu obezite ve hareketsizliğin artması, sağlık alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler ve yaşam süresinin uzamasıdır (3).

Ülkemizde ise 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II) tarafından DM'li hastaların tamamlayıcı ve alternatif tedavileri kullanma durumları ve diyabet tutumları ile ilişkisi incelendi ve sonuçlara göre, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı belirlenmiştir (4). Türkiye diyabetli hasta popülasyonu açısından Avrupa genelinde üçüncü sırada yer almaktadır (5).

DM tanılı hastaların genellikle tedaviye uyum yanında yaşam kalitelerini iyileştirmesi, yaşam tarzı ve alışkanlıklarında değişiklik yapması gerekmektedir. Ancak hastalar bu dönemde diyabete bağlı komplikasyonları ve yaşam tarzında değişikliklerin davranışa dönüştürülmesine ilişkin zorlu bir süreç geçirmektedirler.

Böylelikle hastalar sıklıkla tıbbi tedavilere ek olarak bitkisel ürün, gıda takviyesi veya ozon tedavisi, akupunktur gibi diğer yöntemleri kullanmaktadır. Literatür incelendiğinde, diyabetli hastaların diğer hasta gruplarına göre tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanma oranları daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). DM tedavisinin yan etkileri, bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin maliyetinin uygun olması, reçete edilmeden kolay erişilebilir olması ve ilaç tedavisine uyum sürecini artırması başlıca nedenler olarak gösterilmiştir (7, 8).

Son yıllarda tüm dünyada ve ülkemizde çok sayıda ilaç dışı bitkisel ürün, gıda takviyesi, vitamin ve mineraller gibi ajanlar çok sık kullanılmaktadır. Birçok hastalıkta olduğu gibi DM'nin tedavisinde de bitkisel ilaçlardan faydalanılmış olup, genellikle hekim bilgisi dışında kullanılmıştır.

Genellikle böyle ürünlerin herhangi bir yan etki ve toksisiteleri olmadığı inancı bulunmaktadır. Ancak bu tarz ürünlerin kullanımları morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (9). Bu çalışma diyabetik hastalarda ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntem uygulamalarını belirlemek amacı ile planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan bu çalışma, Balıkesir Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine başvuran diyabetik hastalara ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanımını sorgulama anketi uygulandı. Çalışmanın örneklemini, Şubat 2020 - Mart 2020 tarihleri arasında DM tanılı ve takipli 569 hasta oluşturmuştur. Araştırmaya; 18 ile 90 yaş aralığında olan işitme, anlama sorunu olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden DM tanılı hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma verileri literatüre dayandırılarak geliştirilen 10 sorudan oluşan anket formunun yüz yüze görüşme yöntemi ile oluşturuldu. Anketler hekim tarafından yapılmış olup, hastalığınıza yönelik herhangi bir bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullandınız mı? cevap evet ise; Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemler hangisidir?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanımı hakkında nereden bilgilendiniz?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kim araştırdı?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanma sıklığınız nedir?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemleri ne zamandır kullanıyorsunuz?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemleri doktorunuzla paylaştınız mı?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin aylık maliyeti ne kadardır?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin yan etkisi ile karşılaştınız mı?, Kullanmış olduğunuz bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin en

sık hangi yan etkisi ile karşılaştınız mı? şeklinde sorular yer almaktadır. Örneklem kapsamına alınan hastalara uygulama öncesi çalışmanın amacı açıklanmış ve her hastadan sözlü, yazılı onam alınmıştır. Onam veren hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu) kayıt altına alındı.

ETİK KURUL

Araştırmanın uygulanabilmesi için 05.02.2020 tarihinde 2020/15 karar no ile Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 25 (Statistical Package For Social Science, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Parametrik değişkenlerin ortalama standart sapma değerleri $(\pm SD)$ şeklinde sunulurken, kategorik değişkenlerin sayısı ve yüzdeler $n(\%)$ şeklinde sunulurken tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki analizleri için Ki-kare testi ve T-testi kullanıldı. Çift kuyruklu olasılıklarda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma kapsamında 569 DM hastası değerlendirilmiş olup hastaların öncelikli olarak demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Hastaların 233 (%40,9)'ü erkek; 336 (%59,1)'i kadındı.

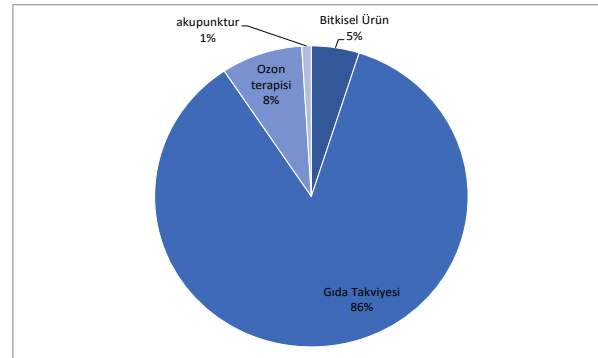
Hastaların 8 (%1,4)'i okur-yazar değil iken, 33 (%5,8)'ü okur-yazar; 211 (%37,1)'i ilkököl, 259 (%45,5)'u ortaokul, 49 (%8,6)'u lise, 9 (%1,6)'u üniversite mezunuydu. Çalışmamıza katılan DM hastalarının hastalıklarına yönelik herhangi bir ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntem kullanıp kullanmadığı sorgulandığında 366 (%64,3)'sü bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanmadığını belirtirken, 203 (%35,7)'ü kullandıklarını belirtmişlerdir. Tüm katılımcılarda; ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntem kullanım sıklığının, eğitim düzeyi açısından karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p = 0,50$). Herhangi bir ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan katılımcılarda; kullanım sıklığında cinsiyete

göre istatistiksel olarak fark olup olmadığı test edildiğinde, kadın hastaların (%65) erkek hastalara (%35) göre %30 daha fazla bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullandığı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,03$) (**Tablo 1**).

Tablo 1: İlaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan ve kullanmayan hasta gruplarının tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı parametreler	İlaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanımına göre hasta grupları		P	Tüm katılımcılar
	kullanan	kullanmayan		
Yaş ortalaması	60.49 ($\pm 10,67$)	60.17 ($\pm 12,03$)	0.751	60,28 ($\pm 11,56$)
Cinsiyet			0.031*	
Erkek	71 (%35)			233 (%40,9)
Kadın	132 (%65)			336 (%59,1)
Öğrenim durumu			0.504	
Okur-yazar değil	3 (%0,5)	5 (%0,9)		8 (%1,4)
Okur-yazar	8 (%1,4)	25 (%4,4)		33 (%5,8)
İlkokul	79 (%13,9)	132 (%23,2)		211 (%37,1)
Ortaokul	97 (%17)	162 (%28,5)		259 (%45,5)
Lise	14 (%2,5)	35 (%6,2)		49 (%8,6)
Üniversite	2 (%0,4)	7 (%1,2)		9 (%1,6)

Bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan hastaların çoğunluğu 174 (% 85,7)'ü gıda takviyelerini kullandıklarını, %8'lik kısmı ise ozon tedavisi aldıklarını belirtmişlerdir. Akupunktur ve bitkisel ürün kullanımı ise hastaların tercih etmiş oldukları diğer yöntemlerdir (**Şekil 1**).



Şekil 1: Hastaların fayda sağladığını düşünüp kullandığı ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin dağılımı

Özellikle ozon tedavisi alan hastaların yakın akrabalarında daha önceden bu tedaviyi aldıklarını görüldü. Gıda takviyesi kullananlar ise en sık tarçın (%60,2) ve limon (%11,4) gibi gıdaları kullanmışlardır (**Tablo 2**). Anketimize katılan hastalarda ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemler hakkında sahip oldukları bilgilerin kaynağı sorgulandığında; 118 (%58,1)'i yakın-tanıdıktan, 59 (%29,1)'u televizyon - internetten ve 24 (%11,4)'ü ise eczane ve sağlık personelinin öğrendiğini belirtmiştir.

Tablo 2: Diyabetik hastaların kullandığı gıda takviyeleri ve kullanım oranları

	n	%
Tarçın	106	60,2
Limon	20	11,4
Bakla	14	8
Maydanoz	12	6,8
Kiraz sapı	12	6,8
Adaçayı	5	2,8
Bamya	4	2,3
n: hasta sayısı	176	100

Hastaların 156 (%76,8)'sı kullandığı bitkisel ürün veya diğer yöntemler hakkında doktoruna bilgi vermediğini, 46 (%22,7)'sı ise doktoruna bilgi verdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan hastaların 91 (%44,8)'i bu ürünler veya yöntemlerle ilgili herhangi bir araştırma yapmadan kullanmaya başladığını, 92 (%45,3) hasta kendisi ve 20 (%9,9) hasta ise yakınlarının araştırması sonrası kullandığını belirtmiştir. Kullanım sıklıkları değerlendirildiğinde; bitkisel ürün ve diğer yöntemleri kullanan hastaların %85'i her gün % 9'u haftada 2-3 kez, %6'sı en az haftada bir kez kullandıklarını, kullanım süreleri göz önüne alındığında ise, %56,7'sinin bir yıldan uzun süredir ürün ya da diğer yöntemleri kullandıkları anlaşılmaktadır. Kullanılan bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin yan etkileri değerlendirildiğinde hastaların %97'si herhangi bir yan etki ile karşılaşmadığını belirtirken, 6 hasta (%3) bulantı, kusma, kaşıntı ve ishal gibi yan etkiler geliştiğini belirtmişlerdir. Diğer yöntemlerden sentetik bitkisel ürün kullananlarda bulantı-kusma, kaşıntı ve ishal yan etki yaptığı görülmüştür (**Tablo 3**).

Tablo 3: İlaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin hastalar tarafından kullanılma sıklığı ve süreleriyle ilgili verilerin dağılımı

Bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanım sıklığı		
Haftada 2-3 kez	81	39,9
Her gün	59	29,1
Haftada 1 kez	33	16,3
15 günde 1 kez	11	5,4
Ayda 1 kez	10	4,9
Kan şekeri yüksek olduğunda	9	4,4
Bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin ne kadar süredir kullanıldığı		
1 yıldan fazla	115	56,7
1-3 ay	31	15,3
3-12 ay	29	14,3
1 aydan az	28	13,8
n: hasta sayısı		

Ek olarak; ilaç dışı bitkisel ürün ve diğer yöntem kullanan 203 hastanın 167 (%82,3)'sı kullandıkları

ürünün 50 TL (7,15 Dolar)'nin altında, 18 hasta (%8,9) ise 250 TL (35,77 Dolar) üzerinde aylık maliyeti olduğunu belirtmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan DM hastaların %35,7'si ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullandıklarını belirtmişlerdir. Bitkisel ürün ve diğer yöntemleri kullanan hastaların çoğunluğu %85,7'si gıda takviyesi kullandıklarını, %8'lik kısım ise ozon tedavisi aldıklarını söylemişlerdir.

Özellikle ozon tedavisi alan tip 2 DM tanılı hastalardan birkaçı anti-diyabetik ilaçlarını kullanmayı bıraktıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmada hastaların kullanmış oldukları gıda takviyeleri içerisinde de en sık % 60,2 ile tarçın yer almıştır.

Literatür incelediğinde tarçın kullanan tip 2 DM hastalarında kandaki glukoz seviyesinin düştüğü ve tarçının antidiyabetik ile antioksidan etkilerinin görüldüğü bildiriler görülmüştür (10).

Başka bir çalışmada ise tarçının 1, 3 ya da 6 g günlük tüketilmesi durumunda serum glukoz ile lipit düzeylerini tip 2 DM hastalarda düşürdüğü görülmüştür (11). Çalışmamızda gıda takviyeleri içerisinde limon %11,4 ile ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada limonun hipoglisemik etkisinin olduğunu bildirilmiştir (12). Limonun streptozosinle oluşturulan diyabetik ratlarda hiperglisemiyi önlediği çalışmalar mevcuttur (13). Diyabetin patogenezinde artmış oksidatif stresin ve azalmış antioksidan kapasitenin varlığı kanıtlanmış durumdadır (14).

Bazı çalışmalarda ozonun diyabet nedeniyle vücutta oluşan oksidatif stresi engellediğini gösterilmiştir; ancak şu anki verilerle bu modaliteyi kabul edilmiş ve denenmiş tıbbi tedaviler sınırına koymak mümkün değildir (15). Bizim çalışmamızda ise kabul görmüş bir tıbbi tedavi yöntemi olmayan ozon tedavisinin maliyeti yüksek olmasına rağmen ikinci sıklıkla tercih edildiği görülmüştür.

Bu çalışmada ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanım sıklığının, eğitim düzeyi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş olması ilginç bulundu. Gelecek çalışmalarda bu durumun dini ve kültürel yönünden sorgulanarak açığa kavuşturulma-

sı planlanabilir. Çalışmamızda ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullananların %87'si kullanılan yöntemler ile ilgili doktoruna bilgi vermemiştir. Böyle bir durum yan etki, ilaç etkileşimi gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilir, dolayısıyla hekimlerin anamnez kısmında özellikle ilaç sorgulaması açısından dikkatli olması gerekir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hekimlerin sadece %28,2'sinin anamnez alırken ve reçete yazarken hastalarına bitkisel ürün kullanıp kullanmadıklarını sordukları görülmüştür (16). Ayrıca bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan hastaların asıl medikal tedavilerini aksatabileceğini de göz ardı etmemek gerekir.

Çalışmamızda bitkisel ürün veya diğer yöntemleri kullanan hastaların sadece %3'ünde yan etki belirtilmiştir. Yan etki konusunda hastaların yakınlarının kendilerine göstereceği tepki kaynaklı kaygı nedeniyle açık sözlü olmaması bu durumu etkilemiş olabilir. Çalışmamızda ilaç dışı bitkisel ürün veya diğer yöntemlerden %82,3'ünün aylık maliyeti 0 - 50 TL arasında olduğu belirtilmiştir. Bu düşük maliyetin nedeni genellikle kolay ve evde günlük olarak temin edilen ürünlerinin kullanılması olarak düşünülmüştür. Literatürde de düşük maliyetli yöntemlerin genellikle tercih edildiği bildirilmiştir (17, 18). Aynı şekilde Türkiye'de buna benzer yapılan bir çalışmada ise hastaların %22'si bitkisel ürün kullandıklarını ve kullananların %5,3'ü tarçın kullandıklarını söylemişlerdir. Katılımcıların hepsi ürünleri doktora danışmadan kullandıklarını belirtmişlerdir (19).

Son zamanlarda yazılı ve görsel medyada bitkisel ilaçların zararları ve yan etkileri ile ilgili birçok tartışma olmasına rağmen bizim çalışmamızda bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanımında istenmeyen etkilerin düşük saptanmıştır ve hastalara fazla maliyeti olmamıştır.

SONUÇ

DM tanılı hastaların önemli bir kısmı ilaç dışı bitkisel ürün, gıda takviyesi veya diğer yöntemleri kullanmaktadır. Katılımcıların çoğu kullanmış oldukları yöntemler hakkında hekimine bilgi vermediği görülmüştür. Tıbbi tedavi dışında bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanımının bilinçsiz bir şekilde sık kullanılması hastanın asıl tedavisini aksatmasına ve bu ürünlerle ilgili yan etkilere yol açabilmektedir.

Çalışmamızda her ne kadar yan etki oranı düşük görülmüş olsa bile bu ürünlerin ilaç etkileşimleri, yan etkileri, doz ayarlaması açısından ileride daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu açıdan toplumun doğru şekilde yönlendirilmesi gerekir ve hastalara bitkisel ürün veya diğer yöntemlerin kullanımı ile ilgili bilgilendirme sadece hekimleri tarafından yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 2015;38(1):1-94.
2. Li R, Bilik D, Brown MB, et al. Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities. *Am J Manag Care* 2013; 19: 421-30.
3. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561.
4. Satman, I., Yılmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study. *Diabetes Care* 2002; 25(9), 1551-1556.
5. Nathan DM. The impact of clinical trials on the treatment of diabetes mellitus. *J Clin Endocr Metab* 2002; 87:1929-1937.
6. People who have diabetes are twice as likely to use complementary and alternative medicine as other patients, *Research Activities Online Newsletter*. Agency for Healthcare Research and Quality 2002;262:2-28.
7. Huri HZ, Lian GTP, Hussain S, Pendek R, Widodo RT. A survey amongst complementary alternative medicine (CAM) users with type 2 diabetes. *Int J Diabetes & Metabolism* 2009;17:9-15.
8. Naja F, Mousa D, Alameddine M, Shoaib H, Itani L, Mourad Y. Prevalence and correlates of complementary and alternative medicine use among diabetic patients in Beirut, Lebanon: a cross-sectional study. *BMC complementary and alternative medicine* 2014;14(1)2-11.
9. Türk N, Süner A. Hipertansif olgularda non-farmakolojik yöntem ve antihipertansif ilaç kullanımının analizi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2008; 23(4):133-42.
10. Sahib AS. Anti-diyabetic and Antioxidant Effect of Cinnamon in Poorly Controlled type-2 Diyabetic Iraqi Patients: A randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* 2016; 5(2): 108-13.
11. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, et al. Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People with Type 2 Diyabetes. *Diyabetes Care* 2003; 26(12): 3215-8.

- 12.** Jia S, Hu Y, Zhang W, et al. Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects of Neohesperidin Derived from Citrus Aurantium L. in diabetetic KK-A(y) mice. *Food & Function* 2015; 6(3): 878-86.
- 13.** Srinivasan S, Muruganathan U. Antidiabetic Efficacy of Citronellol, a Citrus Monoterpene by Ameliorating the Hepatic Key Enzymes of Carbohydrate Metabolism in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *ChemicoBiological Interactions* 2016; 250: 38-46.
- 14.** Akkus, I., Kalak, S., Vural, H., 1996. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and serum and leukocyte vitamin C levels of patients with type II diabetes mellitus. *Clin Chem Acta* 344 (2), 221-7.
- 15.** Al-Dalain SM, Martinez G, Candelario-Jalil E, Menendez S, Re L, Ozone treatment reduces markers of oxidative and endothelial damage in an experimental diabetes model in rats. *Pharmacol Res* 2001;44(5):391-6.
- 16.** Gamsızkan Z, Kurt AE, Yücel A, Kartal M. Hekimlerin fitoterapi ürünlerine bakış açısı. *J Clin Anal Med* 2011; 2: 1-3.
- 17.** Naja F, Mousa D, Alameddine M, Shoaib H, Itani L. Prevalence and correlates of complementary and alternative medicine use among diabetic patients in Beirut, Lebanon: a cross-sectional study. *BMC complementary and alternative medicine* 2014;14(1)2-11.
- 18.** Huri HZ, Lian GTP, Hussain S, Pendek R, Widodo RT. A survey amongst complementary alternative medicine (CAM) users with type 2 diabetes. *Int J Diabetes & Metabolism* 2009;17:9-15.
- 19.** Pınar N , Topaloğlu M , ÖZSAN M , Özer C , Alp H . Hatay İlinde Üniversite Hastanesi Endokrin Polikliniğine Başvuran Diyabet Hastalarının Bitkisel Ürün Kullanımı. *Konuralp Medical Journal* 2017; 9(3): 202-206.

REKÜRRENTVE/VEYA METASTATİK JINEKOLOJİK TÜMÖRLERDE TEDAVİ ÖNCESİ NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE TROMBOSİT-LENFOSİT ORANI TERAPÖTİK ETKİYE SAHİP MİDİR?

DOES PRETREATMENT NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO HAVE A THERAPEUTIC EFFECTS IN RECURRENT AND/OR METASTATIC GYNECOLOGICAL MALIGNANCIES?

Özlem YETMEN DOĞAN, Makbule EREN

SBÜ, Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

ÖZ

AMAÇ: Bu çalışmada radyoterapi/veya radyokemoterapi uygulanan jinekolojik malignitelerde tedavi öncesi nötrofil-lenfosit (NLR) ve trombosit-lenfosit (PLR) oranlarının sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir. dıkları ve yan etkilerini incelemek amacıyla planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2009 - 2014 yılları arasında kliniğimize tüm tedavileri yapılmış ve rutin takipleri sırasında nüks ve/veya metastaz gelişmiş 82 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastaların tedavi öncesi tam kan parametreleri incelenip, sağkalım üzerindeki etkileri Kaplan Meier ve ROC eğrisi ile analiz edildi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 57,5 (30-82) ve ortalama takip süresi 26 aydı. Kan değerlerine göre medyan WBC: 7.34, RBC: 4.33, hb: 11.7, hct: 36.4, MCV: 85.8, MCH: 27.6, MCHC: 32.1, plt: 270050, lenfosit: 1,66, nötrofil: 4.79, monosit: 0.56, eozinofiller: 0.11, bazofiller: 0.1 idi. ROC analizine göre, istatistiksel olarak PLR değeri 174 ve NLR değeri 2.06 idi. Genel sağkalım oranları 2 ve 3 yılda % 78 ve % 57 idi. Tek değişkenli analizde tedavi öncesi kan tablosunda WBC > 7.34 (p = 0.01), trombosit sayısı > 270050 (p = 0.021) ve mutlak nötrofil sayısı > 4.79 (p = 0.04) olması sağkalım üzerine olumsuz etkisi görüldü. ROC analizinin sonucunda bulunan, NLR oranının > 2.06 sağkalımı olumsuz etkilediği (p = 0.005) ancak PLR oranı sağkalımı etkilemediği tespit edildi.

SONUÇ: Gelecekte, jinekolojik kanser teşhisi alan hastaların çok basit ve ucuz bir kan testi ile tedavi şekli belirlenebilir. Yüksek NLR, hastalara daha agresif bir tedavi yapılması gerektiğini gösteren bir parametre olarak kullanılabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Radyoterapi, Jinekolojik kanserler, Nötrofil lenfosit oranı, Platelet lenfosit oranı

ABSTRACT

OBJECTIVE: In this study, the effect of pre-treatment neutrophil-to lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) on gynecological malignancies that applied radiotherapy and /or radiochemotherapy was investigated.

MATERIAL AND METHODS: The data obtained from 82 patients who applied to our clinic between 2009- 2014 and developed recurrence and/or metastasis during their routine follow-up were retrospectively evaluated. Pre-treatment whole blood parameters of all patients were examined, and their effects on survival were analyzed by Kaplan Meier and the ROC curve.

RESULTS: The median age was 57.5 (30-82), follow-up was 26 months. According to the blood values median WBC: 7.34, RBC: 4.33, hb: 11.7, hct: 36.4, MCV: 85.8, MCH: 27.6, MCHC: 32.1, plt: 270050, lymphocyte: 1,66, neutrophils: 4.79, monocytes: 0.56, eosinophils: 0.11, basophils: 0.1. Statistically; according to the ROC analysis, the boundary PLR value was 174 and the NLR value was 2.06. Overall survival rates were 2 and 3 years 78% , 57% . In univariate analysis the pre-treatment blood values; WBC > 7.34 (p = 0.01), the platelet value > 270050 (p = 0.021) and the absolute neutrophil value > 4.79 (p = 0.04) found to have a negative effect on survival. At the end of the ROC analysis, the NLR ratio was found to be above 2.06, adversely affecting survival (p = 0.005), but the PLR rate did not affect survival.

CONCLUSIONS: In the future, the treatment method of patients diagnosed with gynecological cancer can be determined with a very simple and inexpensive blood test. High NLR before treatment can be used as a parameter indicating a more aggressive treatment approach may be required in patients.

KEYWORDS: Radiotherapy, Gynecological cancer, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio

Geliş Tarihi / Received: 07.03.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Özlem YETMEN DOĞAN
SBÜ, Kartal Dr Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi

E-mail: dryetmen@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-2733-0427, 0000-0001-8056-580X

INTRODUCTION

Despite the gradual decline in the incidence, gynecological malignancies remain to be the second leading type of cancer in women globally and the leading cause of death by cancer in women in developing countries (1). The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a cost-effective and simple parameter to investigate systemic inflammation, as well as predicting cancer prognosis and survival (2). Its role in the prediction of prognosis has been promoted in gastrointestinal tract malignancies (3), hepatocellular cancer (4), pancreatic cancer (5), non-small cell lung cancer (6), and urinary tract cancers (7). Furthermore, pretreatment levels of NLR have been reported as a predictor of survival in epithelial ovarian cancer (8) and uterine cervical cancer (9, 10). The inflammatory response in cancer may induce irreversible DNA damage.

Consequently, malignant cell apoptosis is inhibited, and angiogenesis is induced, leading to incessant tumor growth, surrounding tissue invasion, and metastases (11- 13). Contributing to the tumor growth further, platelets secrete growth factors such as platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β , and vascular endothelial growth factor (14, 15). Therefore, thrombocytosis is also associated with poor prognosis since more platelets will indicate elevated levels of platelet-related growth factors (16).

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been investigated by numerous studies as pretreatment inflammatory markers in cancer (17 - 20). The significantly elevated blood levels of inflammatory markers in different types of cancer (21, 22) formed the grounds for the hypothesis that these pretreatment inflammatory markers can serve as cost-effective parameters in predicting survival outcomes before and/or pre-radiotherapy.

The present study aimed to investigate blood cell count parameters, survival factors, and blood cell count-derived PLR and NLR values in recurrent and/or metastatic gynecologic malignancies to identify associations among them.

MATERIAL AND METHODS

Between 2009 - 2014, a total of eighty-two patients who were admitted to our clinic, diagnosed with a gynecological tumor and underwent all treatment in our hospital, and who had a recurrence and/or metastasis in their subsequent routine follow-up were evaluated retrospectively. The data were collected from the hospital database and patient files. The treatment failure in gynecological cancers was 54 patients with inoperable cervix cancer, 19 patients operable endometrial cancer, five patients with inoperable endometrial cancer, two patients with recurrent cervical cancer, one patient with endometrial sarcoma and one patient with vulvar cancer. All were evaluated according to the complete blood count (CBC) results. The white blood cells (WBC), red cell distributing width (RDW), absolute neutrophil count, absolute lymphocyte count, and absolute platelet count were used as parameters of interest. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was defined as the absolute neutrophil count divided by the absolute lymphocyte count; similarly, the platelet-lymphocyte ratio (PLR) was defined as the absolute platelet count divided by the absolute lymphocyte count. After reviewing the medical history, we collected information on clinical-pathological variables for patient analysis.

The final cytological and pathological diagnosis of the lesions followed the FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) classification based on the 2001 Bethesda System, and the classification of histological types was examined for consistency by a single specialist pathologist.

Pre-recurrence and/or metastasis treatment schedule for all patients were: 54 inoperable cervix cancer; 50 of them had pelvic radiotherapy (45Gy/1,8Gy daily with 25 fractions) with concurrent cisplatin weekly 40mg/m² 5 weeks after pelvic radiotherapy, 5 of them couldn't get concurrent chemotherapy only had pelvic radiotherapy (45 Gy/1,8 Gy daily with 25 fractions), all inoperable cervical cancer patients had intracavitary radiotherapy (30 Gy; 6Gy/5 fraction); 19 operable endometrial cancer had a total abdominal hysterectomy and pelvic bilateral

salpingo- oophorectomy with pelvic-para-aortic lymphadenectomy was administered then pelvic radiotherapy was done (45 Gy/1,8 Gy with fraction 25) after pelvic radiotherapy intracavitary radiotherapy was done (18 Gy; 6Gy/3 fraction), 5 inoperable endometrium cancer patients had pelvic radiotherapy (45 Gy ;1,8 Gy /25 fraction) then intracavitary radiotherapy(30Gy; 6Gy/5 fraction) was done . Others had only pelvic radiotherapy (45 Gy;1,8 Gy/25 fraction) was done. After recurrence and /or metastasis 67 of 82 patients had 6 cycle carboplatinum with paclitaxel chemotherapy regimen was administered.

In addition, we evaluated the effect of pretreatment median WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet, lymphocyte, neutrophils, monocytes, eosinophils, basophils counts for overall survival (OSS). Overall survival was defined as the time of pathological diagnosis of the tumor from the last follow-up.

All events were measured from the time of recurrent disease diagnosis to loco-regional or distant failure, death or last follow-up. The endpoints were analyzed using the Kaplan-Meier method and the median values were reported.

The Log-rank analysis was used to compare prognostic factors, and factors found to influence prognosis on univariate analysis were subjected to multivariate analysis using Cox's proportional hazard regression model. All calculations were performing SPSS, version 17.0 statistical software package (SPSS, Chicago, IL) and p values < 0.05 were considered significant.

ETHICS COMMITTEE

This study approved by SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital (2019/514/156/1).

RESULTS

The median age of recurrent and/or metastatic gynecological cancer patients was 57.5 (30-82) and the median follow-up was 26 months.

Overall survival rates 2 and 3 years for recurrent and/or metastatic gynecological cancer patients were 79 % and 54 %, respectively. According to the blood values; median WBC: 7.34,

RBC: 4.33, hb: 11.7, hct: 36.4, MCV: 85.8, MCH: 27.6, MCHC: 32.1, plt: 270050, lymphocyte: 1,66, neutrophils: 4.79, monocytes: 0.56, eosinophils: 0.11, basophils: 0.1. The median pre-treatment NLR and PLR were 2,9 and 164,5, respectively. Patient characteristics and pre-treatment blood accounts were shown in **(Table 1)**.

Table 1: Clinico-pathologic and laboratory parameters in patients with recurrent and/or metastatic gynecological malignancies

Characteristics	N(%)	Median
Age	82	57,5(range 30-82)
Histology		
Inopere Servix ca.	54	
Opere Endometrium ca.	19	
Inopere Endometrium ca.	5	
Recurrent Servix ca.	2	
Sarcoma.	1	
Vulvar Ca.	1	
Treatment		
Pelvik RT+ICRT	74	
Pelvik+Paraaortik RT	8	
Blood Values		
WBC		7,34
RBC		4,33
Hb		11,7
Hct		36,4
Plt		270050
Lymphocyte		1,66
Neutrophils		4,79
Monocytes		0,56
Eosinophiles		0,11
Basophiles		0,1
MCV		85,8
MCH		27,6
MCHC		32,1
NLR		2,9
PLR		164,5

The data from the entire cohort were used to select the optimal cutoff point of NLR and PLD to predict recurrence based on the analysis of the receiver operating characteristic (ROC) curve and determined that the optimal cutoff point of NLR and PLD were 2.06 and 174 **(Fig. 1A, B)**.

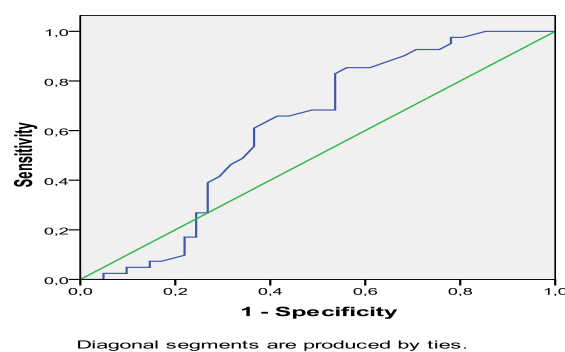


Figure 1A: ROC Curve for Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR)

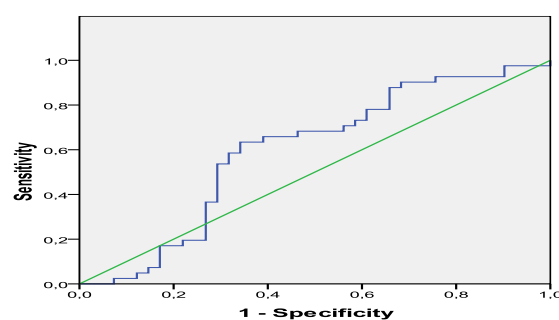


Figure 1B: ROC Curve for Platelet Lymphocyte Ratio (PLR)

We divided all patients into two groups depending on the cutoff value of NLR and PLR as follows: NLR-low (NLR \leq 2.06) and NLR-high (NLR $>$ 2.06), PLR-low (PLR $<$ 174) and PLR-high (PLR $>$ 174). When univariate analysis was performed, the WBC value of pre-treatment blood table was $>$ 7.34 (p = 0.008; 2 years OSS; $>$ 7.34 67.7% & $<$ 7.34 86.2%); the platelet count was $>$ 270050 (p = 0.004; 2 years OSS ; $>$ 270050 69.5 % & $<$ 270050 86%) and the absolute neutrophil count was $>$ 4.79 (p = 0.003;2 years OSS ; $>$ 4.79, 70.9% & $<$ 4.79, 88.7%) found to have a negative effect on survival. At the end of the ROC analysis, the NLR that ratio was found to be above 2.06, adversely affecting survival (p = 0.005; 2 years OSS ; $>$ 2.06 74.2% & $<$ 91.5%), but the PLR rate did not affect survival(p=0.123), (Fig 2A, B, C, D).

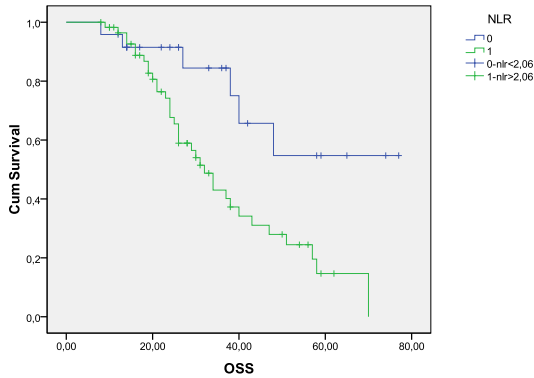


Figure 2A: Cumulative overall survival according to Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)*
*(2 years OSS; NLR $>$ 2.06 74,2% & NLR $<$ 2.06 91.5%;p=0.005)

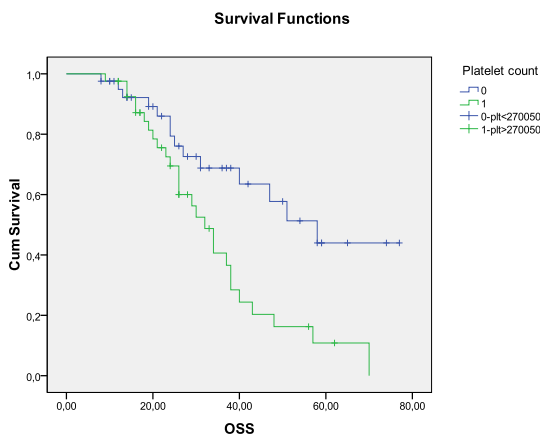


Figure 2B: Cumulative overall survival according to platelet count (PLT)*
*(2 years OSS; PLT $>$ 270050 69.5% & PLT $<$ 270050 86%: p=0.004)

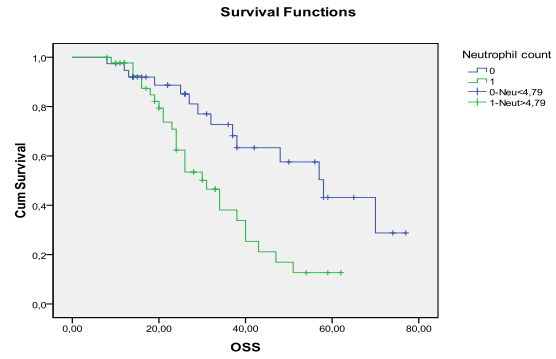


Figure 2C: Cumulative overall survival according to Neutrophil count (NEU)*
*(2 years OSS; NEU $>$ 4.79 70.9% & PLT $<$ 4.79 88.7%: p=0.003)

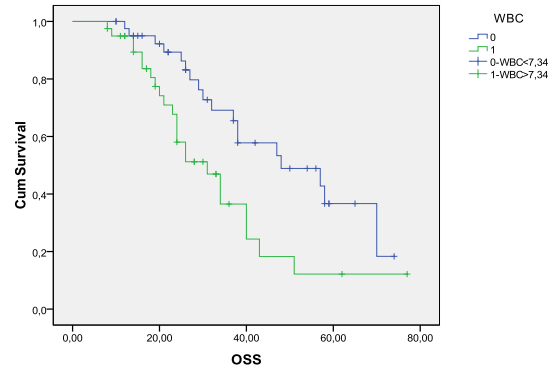


Figure 2D: Cumulative overall survival according to WBC count*
*(2 years OSS; WBC $>$ 7.34 67.7% & WBC $<$ 7.34 86.2%: p=0.008)

In multivariate analysis the platelet count (HR, 1,93; 95% CI,0,99-3,76;p=0,05), NLR (HR, 2,59; 95% CI,1,06-6,32);p=0,035) and WBC (HR, 1,99; 95% CI,1,05-3,76;p=0,034) count was prognostic factor for recurrent and/or metastatic gynecologic cancers (p=0,046). It was observed that, in the univariate and multivariate analysis none of the treatment modalities which was administered (chemotherapy and/ or radiotherapy) did not effect survival (Table 2).

Table 2: Relationships between laboratory parameters and overall survival in patients with recurrent and /or metastatic gynecological cancers

Variable	Univariate P-value	Multivariate P-value
NLR		
>2.06 & \leq 2.06	0,005	0,035
WBC		
>7.34 & \leq 7,34	0,008	0,034
PLT		
>270050 & \leq 270050	0,004	0,05
NEUTROPHIL		
>4.79 & \leq 4,79	0,003	0,56

DISCUSSION

The role of NLR as a potential marker for determining inflammation in systemic diseases has been demonstrated in the literature (23, 24). The majority of the studies in the literature agree that neutrophils are the primary source of circulating VEGF, which is a major player in tumor-associated angiogenesis. Furthermore, neutrophils synthesize different inflammatory cytokines including the tumor necrosis factor and interleukin-1 (IL-1), which build a favorable microenvironment for tumor growth consistently (25).

Lymphocytes, on the other hand, are major players in the cancer-specific immune response (26). The lymphocytic infiltration into tumor tissues predicts a favorable prognosis in cancer (27). In the present study, we found that elevated NLR values were associated with poor OS in recurrent and/or metastatic gynecological cancers, parallel to the results reported by studies about several other cancer types. In the figure 2A demonstrated that $NLR > 2.06$ 2 years OSS was 74.2 % & 91.5 %. Leukocyte migration is the mobilization of white blood cells to the inflammation site. It has been demonstrated that leukocyte migration also occurs in response to cancer. A study which examined the role of leukocytosis in lung cancers and colorectal cancer showed that leukocytosis is both a risk factor and a predictor of prognosis in both cancers (28). Another study in the literature demonstrated that leukocytosis and cervical cancer were associated with each other (29).

The authors concluded that leukocytosis closely relates to the tumor stage, too. Similarly, our study identified significantly high leukocyte counts in patients treated for recurrent or metastatic gynecological cancers. The present study showed that pre-treatment leukocyte counts > 7.34 had poorer survival than < 7.34 and 2 years survival was 67.7 % & 86.2 (Figure 2D).

Also, pre-treatment neutrophil count was the prognostic factor for recurrent or/and metastatic gynecological cancers. The patients, who had pre-treatment neutrophil count > 4.79 , had low survival rates than < 4.79 neutrophil count

(Figure 2C). These results show that inflammation was one of the prognostic factors for recurrent or/and metastatic gynecological cancers.

The platelet count is another marker involved in systemic inflammation and cancer. The platelet count is found elevated in inflammatory conditions caused by the tumor. Megakaryocytic proliferation is induced by proinflammatory cytokines, including IL-1 and IL-6, resulting in thrombocytosis (30). A recent study has reported that proinflammatory cytokines are markers of thrombocytosis and lymphocytopenia occurring due to systemic inflammatory conditions and that platelet counts of more than 270050 are negative predictive factors for OS in recurrent and/or metastatic gynecological cancers. figure 2B found that > 270050 platelet count had poor OSS, and two years OSS was 69.5% & 86 %.

Smith et al. have argued that PLR is a new marker for inflammation, and it comprises two hematological parameters studied in the literature for their significance in inflammatory conditions (31). Specifically, a study in the literature reported an association between PLR values and malignant lesions of the uterus (24). However, we did not find an association between PLR and recurrent and/or metastatic gynecological malignancies in this current study; most probably due to the primary limitation of our study, which was its retrospective design and small sample size.

Our current study demonstrated that the pre-treatment NLR is a good marker to monitor recurrent or metastatic gynecological cancers.

However, no correlations were found between the PLR and other parameters used in our study. Subgroups of peripheral white blood cells (WBC) are well known for undergoing alterations in systemic inflammation; particularly manifesting as relative neutrophilia and lymphocytopenia (32). Pretreatment neutrophil counts and platelet counts are suggested as potential prognostic factors independent of OS. Gwak et al. (33) reported higher values of NLR and higher leukocyte subgroup counts in women compared to males after gastrectomy for gastric cancer. That finding suggests that

women might be vulnerable to immune system alterations in female malignant diseases and surgical stress, too. Therefore, the significance of inflammatory markers in gynecologic malignancies may be higher in diagnosis and estimating prognosis. Dhammapoj et al. (34) demonstrated that there are potential independent predictive factors for resistance to treatment with cisplatin in high NLR and PLR epithelial ovaries, fallopian tube and primary peritoneal cancer. Hyun Jung Lee et al. (35) evaluated the clinical results of hematological parameters before and after treatment as prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer who received concomitant chemo-radiotherapy and found that post-treatment NLR was significant for overall survival.

The value of NLR in predicting the treatment response has not been established extensively for all types of diseases. Furthermore; and more specifically, there is a need to study the significance of NLR in predicting response to targeted and immune-oriented treatment modalities.

As a readily available prognostic marker in the pre-treatment setting, NLR needs to be further investigated for its potential and impact in predicting treatment response particularly to immune-focused and targeted therapies.

CONCLUSION

This study demonstrated that the neutrophil-to-lymphocyte ratio could be found high along with the elevated counts of leukocytes, platelets, and neutrophils in patients with recurrent or metastatic gynecological cancers.

The WBC count and NLR derived from a complete blood count are inexpensive and readily available parameters; which can provide useful information to evaluate treatment aggressiveness. Particularly NLR can be utilized as a predicting factor in recurrent and/or metastatic gynecological malignancies.

REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013; 63(1):11–30.
2. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in the critically ill. *Bratisl Lek Listy* 200; 102(1):5–14.
3. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer *J Surg Oncol* 2005; 91(3):181–184.
4. Halazun KJ, Hardy MA, Rana AA, et al. Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;250(1):141–151.
5. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of Prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010; 200(2):197–203.
6. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137(2):425–28.
7. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(3):e92079.
8. Cho HB, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(1):15–23.
9. Lee Y-Y, Choi CH, Kim HJ, et al. Pretreatment Neutrophil: lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* 2012; 32(4):1555–1562.
10. Zhang Y, Wang L, Liu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(7):1319–25.
11. Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 1997; 11: 457–65.
12. Balkwill F and Mantovani A. Inflammation, cancer: back to Virchow?. *Lancet* 2001; 357: 539-45.
13. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 2010;140: 883-99.
14. Assoian RK, Sporn MB. Type beta transforming growth factor in human platelets: release during platelet degranulation and action on vascular smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1986;102: 1217-1223.
15. Dubernard V, Arbeille BB, Lemesle MB, Legrand C. Evidence for an alpha granular pool of the cytoskeletal protein alpha actinin in human platelets that redistributes with the adhesive glycoprotein thrombospondin 1 during the exocytotic process. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17: 2293-22305.
16. Allensworth SK, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, McGree ME, Weaver AL, et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130: 499-504.

- 17.** Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? . *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 5237-5242.
- 18.** Feng JF, Huang Y, Zhao Q, Chen QX. Clinical significance of preoperative neutrophil lymphocyte ratio versus platelet lymphocyte ratio in patients with small cell carcinoma of the esophagus. *Scientific World Journal* 2013;50:43-65.
- 19.** Wang D, Yang JX, Cao DY, et al. Preoperative neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013;6: 211-16.
- 20.** Absenger G, Szkandera J, Pichler M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109: 395-400.
- 21.** Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 864-69.
- 22.** Absenger G, Szkandera J, Stotz M, et al. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage II and III colon cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 4591-94.
- 23.** Ulu S, Bucak A, Ulu MS, Ahsen A, Duran A, Yucedag F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;271:2681-6.
- 24.** Acmaz G, Aksoy H, Unal D, et al. Are neutrophil/ lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding?. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15: 1689-92.
- 25.** Mishalian I, Bayuh R, Levy L, Zolotarov L, Michaeli J, Fridlender ZG. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62:1745-56.
- 26.** Markl B, Wieberneit J, Kretsinger H, Mayr P, et al. Number of Intratumoral T Lymphocytes Is Associated With Lymph Node Size, Lymph Node Harvest, and Outcome in Node-Negative Colon Cancer. *Am J Clin Pathol* 2016; 145:826-36.
- 27.** Noble F, Mellows T, McCormick ML, et al. Tumour infiltrating lymphocytes correlate with improved survival in patients with oesophageal adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2016; 65:651-62.
- 28.** Sprague BL, Trentham-Dietz A, Klein BE, et al. Physical activity, white blood cell count, and lung cancer risk in a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2714-22.
- 29.** Tavares-Murta BM, Mendonca MA, Duarte NL, et al. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20: 1154-9.
- 30.** Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol* 2003;26:135-40.
- 31.** Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA 19.9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery* 2008;143: 658-66.
- 32.** Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218-30.
- 33.** Gwak MS, Choi SJ, Kim JA, et al. Effects of gender on white blood cell populations and neutrophil- lymphocyte ratio following gastrectomy in patients with stomach cancer. *J Korean Med Sci* 2007; 22:104-8.
- 34.** Jeerakornpassawat D, Suprasert P. Potential predictors for chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Obstet Gynecol Sci* 2020;63(1):55-63.
- 35.** Hyun Jung Lee, Jong Mi Kim, Yoo Jeong Chin, et al. Prognostic Value of Hematological Parameters in Locally Advanced Cervical Cancer Patients Treated With Concurrent Chemoradiotherapy. *Anticancer Research* 2020; 40: 451-458.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN KANSER HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CANCER PATIENTS ADMITTED TO AFYON KOCATEPE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY MEDICAL ONCOLOGY CLINIC

Sümevra ALAN YALIM¹, Mükremin UYSAL²

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

²Medstar Antalya Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

ÖZ

AMAÇ: Kansere bağlı ölümler, günümüzde kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser, morbidite ve mortaliteye neden olması nedeniyle ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünyada ve ülkemizde kanser epidemiyolojisini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen halen bazı bölgelerde yeterli veri yoktur. Bu araştırma, Afyonkarahisar bölgesindeki onkoloji polikliniğine başvuran kanser hastalarının demografik değişkenlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tanımlayıcı ve retrospektif nitelikteki bu araştırmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine Nisan 2012 – Haziran 2015 arasında başvuran 2201 kanser hastası dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların 1101'inin (%50) erkek, 1100'ünün (%50) kadın, yaş ortalamasının 60 olduğu görüldü. Tüm hastalardaki sigara içme oranı 1312 (%59.6) iken içmeyenlerin oranı 889 (%40.6) idi. Çalışmaya alınan tüm hastalarda görülen en sık 5 kanser türü sırasıyla şu şekildediydi; akciğer kanseri 469 (%21.3), meme kanseri 447 (%20.3), kolorektal kanser 373 (%16.9), mide kanseri 193 (%8.8), over kanseriydi. 70 (%3.2). Kadınlarda en sık 5 kanser türü; meme 443 (%40.3), kolorektal 153 (%13.9), akciğer 81 (%7.4), mide 75 (%6.8), over 70 kanseriydi (%6.4). Erkeklerde görülen en sık 5 kanser türü ise; akciğer 388 (%35.2), kolorektal 220 (%20), mide 118 (%10.7), prostat 58 (%5.3), pankreas 35(%3.2) kanseri idi.

SONUÇ: Çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji polikliniğine kanser tanısıyla başvuran hastalarda kanser türleri, sıklığı, metastaz oranları ve diğer özellikler bakımında ülkemiz ve dünya verileri ile benzer oranlar izlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Kanser, Tıbbi onkoloji, Akciğer kanseri, Meme kanseri

ABSTRACT

OBJECTIVE: Cancer-related deaths are the most common cause of death after cardiovascular diseases. Cancer is a serious problem if it causes morbidity and mortality. Although there are many studies investigating cancer epidemiology in the world and our country, there is still insufficient data in some regions. This study was conducted to determine the demographic variability of cancer patients admitted to an oncology outpatient clinic in the Afyonkarahisar region.

MATERIAL AND METHODS: This descriptive and retrospective study included 2201 cancer patients admitted to the Medical Oncology Outpatient Clinic of Afyon Kocatepe University Hospital between April 2012 and June 2015.

RESULTS: 1101 (50%) of the patients were male, 1100 (50%) were female, and the mean age was 60. The rate of smoking in all patients was 1312 (59.6%), while the rate of non-smokers was 889 (40.6%). The five most common types of cancer seen in all patients included in the study were as follows; lung cancer 469 (21.3%), breast cancer 447 (20.3%), colorectal cancer 373 (16.9%), stomach cancer 193 (8.8%), ovarian cancer 70 (3.2%). The 5 most common types of cancer in women; breast 443 (40.3%), colorectal 153 (13.9%), lung 81 (7.4%), stomach 75 (6.8%), over 70 (6.4%). The 5 most common types of cancer seen in men are; lung 388 (35.2%), colorectal 220 (20%), stomach 118 (10.7%), prostate 58 (5.3%), the pancreas were 35 (3.2%).

CONCLUSIONS: In our study, the rates of cancer types, metastasis rates and other characteristics were similar to those of our country and the world in patients admitted to the Oncology outpatient clinic of Afyon Kocatepe University Department of Internal Medicine.

KEYWORDS: Cancer, Medical oncology, Lung cancer, Breast cancer

Geliş Tarihi / Received: 22.07.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Sümevra ALAN YALIM
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

E-mail: alansumeyra@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0001-5986-0513, 0000-0002-8524-0665

GİRİŞ

Kansere bağlı ölümler, günümüzde kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 tahminlerine göre, kanser 172 ülkenin 91'inde 70 yaşından önce ilk veya ikinci ölüm nedeni arasında yer almaktadır. 21. yüzyılda kansere bağlı ölümlerin dünya çapında yaşam beklentisinin artmasının önündeki en büyük engel olarak görülmesi beklenmektedir (1).

Kanser tanısı alan bireylere bakıldığında tüm dünyada dramatik bir artış olduğu görülmektedir; 1970 yılında yaklaşık 3 milyon birey kanser tanısı alırken 2019 yılında bu sayı 17 milyona çıkmıştır (2). Kanser, türüne, hasta yaşına, cinsiyete ve coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, kansere bağlı mortalite ve kanser insidansı dünya çapında hızla artmaktadır. Bu artışın nedenleri karmaşık olmakla birlikte; toplumun yaşlanması ve büyümesi, bunun yanı sıra kanser için risk faktörlerinin dağılımının ve yaygınlığının artması ana nedenler olarak sayılabilir (3, 4).

Kanserin toplumdaki sıklığının ve etiyolojisinde rol oynayabilecek faktörlerin bilinmesi; kanserlerin erken tanısına, tedavide etkili yöntemlerin belirlenmesine yardımcı olacaktır. Şu an tüm dünyada 32 milyondan fazla kanser hastasında sağkalım sağlanmıştır, nedenlerine bakıldığında kanser taramasında, teşhisinde ve tedavisindeki gelişmeler göze çarpmaktadır (5, 6). Bilindiği üzere kanser insidansının bölgesel farklılıklar göstermesi, her bölge için kanser insidansının ve hastaların demografik özelliklerinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Biz de bu çalışmamızda Afyonkarahisar ve çevre illere hizmet veren Afyonkocatepe Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran kanser hastalarının verilerini literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine 01.04.2012 - 30.06.2015 tarihleri arasında başvuran 2399 hasta değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uymayan 198 hasta çalışma dışı bırakıldı ve değerlendirme 2201 hasta üzerinden yapıldı.

Hastalar ile ilgili bilgilere hasta dosyalarının retrospektif olarak incelenmesi ile ulaşıldı. Çalışmaya 18 yaşın altındaki bireyler, hematolojik malignite ile başvuran hastalar, tiroid kanseri ve prostat kanseri olanlar ve ayrıca dosya verileri yetersiz olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca malign melanom dışındaki deri kanserleri de çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyeti, yaşı, sigara içme durumu ve paket/yıl oranı, tanısı, evresi, metastaz varlığı ve yeri, histolojisi, patolojik tanı merkezi, varsa genetik mutasyon analizleri veri tabanına kayıt edildi.

İstatistiksel değerlendirmede, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı (version 21 SPSS Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemlerle değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca değerleri kullanılarak verildi.

ETİK KURUL

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi etik kurulundan onay alınmıştır (2019-239)

BULGULAR

Çalışmamıza alınan tüm bireylerdeki erkek sayısı 1101 (%50), kadın sayısı ise 1100 (%50) idi.

Tüm hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında 60, kadın hastaların yaş ortalamasının 59, erkek hastaların yaş ortalamasının 62 olduğu görüldü.

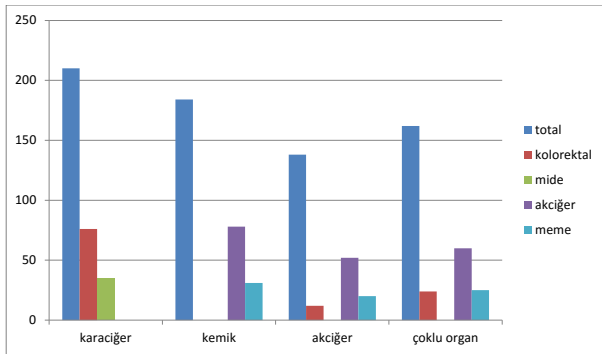
Çalışmamızda en sık görülen 10 kanser türü sıklığı tüm hastalar için ve kadın - erkek cinsiyeti için ayrı ayrı değerlendirildi.

Bu değerlendirmeye göre en sık 5 kanser türü tüm hastalar için sırasıyla şu şekildeydi; akciğer kanseri 469 (%21,3), meme kanseri 447 (%20,3), kolorektal kanser 373 (%16,9), mide kanseri 193 (%8,8), over kanseri 70 (%3,2). Kadınlarda en sık 5 kanser türü; meme 443 (%40,3), kolorektal 153 (%13,9), akciğer 81 (%7,4), mide 75 (%6,8), over 70 (%6,4) idi. Erkeklerde görülen en sık 5 kanser türü ise; akciğer 388 (%35,2), kolorektal 220 (%20), mide 118 (%10,7), prostat 58 (%5,3), pankreas 35 (%3,2) idi. En sık görülen 10 kanser türü verildi (**Tablo 1**).

Çalışmaya alınan hastaların metastaz oranları değerlendirildiğinde 1275 (% 57,9) hastanın metastazı olmadığı ve 926 (% 42,1) hastanın metastazı olduğu görüldü. Metastazı olan hastaların en sık 5 metastaz yerleri ise; karaciğer 210 (%22,7), kemik 184 (%19,9), akciğer 138 (%14,9), çoklu organ metastazı 162 (%17,5), peritonotomatozis karsinomatoza 60 (%6,5) idi. Karaciğere en sık metastaz yapan kanserin kolorektal ve mide karsinomu, kemiğe en sık metastaz yapan kanserin akciğer ve meme kanseri olduğu ve akciğere en sık metastaz yapan tümörlerin ise karşı akciğer ve meme kanseri olduğu görüldü. Tüm hastaların en sık metastaz alan 4 organ ve bu organlara metastaz yapan kanser türleri verildi (**Şekil 1**).

Tablo 1: En sık görülen 10 kanser türünün tüm hastalar ve cinsiyete göre dağılımı

Kanser Sıklığı	Tüm Hastalar	Kadın	Erkek
1	Akciğer 469 (%21.3)	Meme 443 (%40.3)	Akciğer 388 (%35.2)
2	Meme 447 (%20.3)	Kolorektal 153 (%13.9)	Kolorektal 220 (%20)
3	Kolorektal 373 (%16.9)	Akciğer 81 (%7.4)	Mide 118 (%10.7)
4	Mide 193 (%8.8)	Mide 75 (%6.8)	Prostat 58 (%5.3)
5	Over 70 (%3.2)	Over 70 (%6.4)	Pankreas 35 (%3.2)
6	Çift primer 62 (%2.8)	Endometrium 47 (%4.3)	Mesane 30 (%2.7)
7	Pankreas 60 (%2.7)	Çift primer 35 (%3.2)	Renal hücreli 27 (%2.5)
8	Prostat 58 (%2.6)	Pankreas 25 (%2.3)	Çift primer 27 (%2.5)
9	Endometrium 47 (%2.1)	Beyin 20 (%1.8)	Testis 24 (%2.2)
10	Renal hücreli 45 (%2.0)	Malign Melanom 20 (%1.8)	Beyin 24 (%2.2)



Şekil 1: Çalışmaya alınan tüm hastalarda izlenen metastaz alan en sık dört organın sıklığı ve bu organlara metastaz yapan kanser türleri

Hastaların sigara içme oranlarına bakıldığında sigara içmeyenlerin sayısı 1312 (%59,6) iken içenlerin sayısı 889 (%40,6) idi. Bununla beraber sigara içenlerin kümülatif dozuna bakıldığında ortalama olarak 38 paket/yıl olduğu görüldü.

Sigara içen bireylerden 97 (%10,9) tanesi kadın iken, 792 (%89,1) tanesi erkekti. Sigara içen gruptaki en sık 3 kanser türü; akciğer kanseri 379 (%42,6), kolorektal kanser 139 (%15,6) ve mide kanseri 74 (%8,3) idi. Sigara içmeyen bi-

reyler incelendiğinde ise 1003 (%76,4) hasta kadın iken, 309 (%23,6) hastanın erkek olduğu görüldü. Sigara içmeyen gruptaki en sık 3 kanser türü ise; meme kanseri 412 (%31,4), kolorektal kanser 234 (%17,8) ve mide kanseri 119 (%9,1) idi. Hastalığın erken evrede yakalanma ihtimali sigara içenlerde %50, sigara içmeyenlerde %63,3 iken; ileri evrede tanı konulma ihtimalinin sigara içenlerde %50, sigara içmeyenlerde %36,7 olduğu bulundu.

Tüm yaş grupları ve cinsiyete göre en sık görülen 3 kanser türünün verileri daha ayrıntılı değerlendirildi.

Akciğer Kanseri Hastalarının Değerlendirilmesi

Akciğer kanseri olan hastalar incelendiğinde 475 hastanın (tüm hastaların %21,5' i) 84'ünün (%17,7) kadın, 391'inin (%82,3) erkek olduğu, hastaların yaş ortalamasının 63 olduğu belirlendi. Akciğer kanseri hastalarının verileri de verildi (**Tablo 2**).

Tablo 2: Akciğer kanseri hastalarının verileri

Akciğer kanseri hastalarının verileri	(n:475)
Cinsiyet	
Erkek/Kadın	391 (%82.3)/ 84 (%17.7)
Histolojik Tipleri	
Skvamöz	207 (%43.6)
Non-skvamöz (Adenokarsinom, Büyük hücreli, Bronkoalveoler karsinom)	167 (%35.2)
Küçük hücreli	94 (%19.8)
Nöroendokrin	7 (%1.5)
Sigara +/-	384 (%80.8) + / 91 (%19.2) -
TM evrelemesi	
Küçük hücre dışı	381 (%81.2)
Evre IV	234 (%61.4)
Evre III	107 (%28.1)
Evre II	27 (%7.1)
Evre I	13 (%3.4)
Küçük hücreli	94 (%19.8)
64 (%68.1) yaygın hastalık	
30 (%31.9) hasta toraksa sınırlı	
Metastaz +/-	295 (%62.1) + / 180 (%37.9) -
En sık metastaz alan organ	78 (%26.4) kemik, 60 (%20.3) çoklu organ

Kolorektal Kanseri Hastalarının Değerlendirilmesi

Hastalar incelendiğinde 390 bireyin kolorektal kanser tanısı olduğu, bunlardan 160 (%41) hastanın kadın, 230 (%59) hastanın erkek olduğu ve yaş ortalamasının 61 olduğu belirlendi. Kolorektal kanser hastalarının verileri verildi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Kolorektal kanseri hastalarının verileri

Kolorektal kanseri hastalarının verileri	(n:390)
Cinsiyet	
Erkek/Kadın	230 (%59) / 160 (%41)
Tutulmuş Yeri	
Kolon	228 (%58.5)
Rektum	162 (%41.5)
Sigara +/-	143 (%36.7) + / 247 (%63.3) -
Metastaz +/-	135 (%34.6) + / 255 (%65.4) -
En sık metastaz alan organ	76 (%56.3) karaciğer, 24 (%17.8) çoklu organ

Meme Kanseri Hastalarının Değerlendirilmesi

Meme kanseri hastalar değerlendirildiğinde 458 bireyin tanı aldığı, bunlardan 453 (%98,9) hastanın kadın, 5 (%1,1) hastanın erkek olduğu

görüldü. Hastaların yaş ortalamasının 56 olduğu belirlendi. Meme kanseri hastalarının verileri verildi (**Tablo 4**).

Tablo 4: Meme kanseri hastalarının verileri

Meme kanseri hastalarının verileri	(n:458)
Cinsiyet	
Erkek/Kadın	5 (%1.1) / 453 (%98.9)
Histolojik Tipleri	
İnvaziv duktal	389 (%84.9)
İnvaziv lobüler	29 (%6.3)
Papiller karsinom	15 (%3.3)
Diğer (müsinöz adenokarsinom, medüller karsinom, apokrin ve tübüler karsinom)	24 (%5.5)
Sigara +/-	36 (%7.9) + / 422 (%92.1) -
Metastaz +/-	90 (%19.7) + / 368 (%80.3) -
En sık metastaz alan organ	31 (%34.4) kemik, 25 (%27.8) çoklu organ
TNM evrelemesi	
21 (%4.6) hasta nüks ile başvurduğundan evreleme yapılmadı. 6 (%1.3)'sının evresi bilinmiyordu)	
Evre IV	85 (%18.6)
Evre III	93 (%20.3)
Evre II	180 (%39.3)
Evre I	94 (%20.5)
Hormon reseptör özellikleri +/-	356 (%77.7) + / 102 (%22.3) -
CER-B2	129 (%30.3) + / 319 (%69.7) -
TRIPLE(-)	52 (%11.4)

TARTIŞMA

Kanser dünyada mortalite ve morbidite oranları ile en önde gelen sağlık sorunlarından birisidir. Yirminci yüzyılın başlarında ölüme neden olan hastalıklar sıralamasında 7 - 8. sıralarda iken bugün birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada gelmektedir.

Ülkemiz 2018 verilerine bakıldığında da en sık ikinci ölüm nedeninin kanser olduğu görülmektedir (7). Kanser tiplerinin dağılımı gelişmişlik düzeylerine bağlı olarak ülkeden ülkeye farklılık göstermekte, aynı ülke içinde de farklı şehirlerde bile kanser tiplerinin dağılımı değişebilmektedir (8). Biz de bu çalışmamızda Afyonkarahisar bölgesi kanser verilerini literatüre kazandırmayı, dünya ve ülkemiz kanser oranları ile karşılaştırarak bölgesel farklılık olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Haydaroğlu ve ark. Ege bölgesinde yaptığı kanser epidemiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada; 34134 olgunun %56,6'sı erkek iken, %43,4'ünün kadın olduğu bulundu. Yine aynı çalışmada hastaların yaş gruplarına göre en sık kanser görülmeye oranının 60 - 64 (%13,6), 65-69 (%13,4), 55 - 59 (%12,2) yaşta olduğu görüldü (8). Arıca ve ark. Hatay ili kanser vakalarını incelediği bir başka çalışmada hastaların %48,8'inin (227 olgu) kadın, %51,2'sinin (238 olgu) erkek olduğu görüldü (9). Avrupa'da yapılan Uluslararası Kanser Araştırma Derneği (International Agency for Research on Cancer) tarafından gerçekleştirilen GLOBACAN 2018 projesinde elde edilen veriler doğrultusunda; Avrupa'da her yıl 18,1 milyon (%52,4 erkek, %47,6 kadın) yeni kanser olgusu ve 9,6 milyon kansere bağlı ölüm beklenildiği

bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda kanser tanısı alan 2101 olgunun erkek ve kadın oranı %50 olduğu ve yaş ortalamalarının 60 olduğu görüldü. Kadın hastaların yaş ortalaması 59 iken erkek hastaların 62 idi. Ülkemizde ve Avrupa'da yapılan çalışmalara bakıldığında cinsiyet ve yaş bakımından verilerin bizim çalışmamız ile benzer oranlarda olduğu görülmektedir.

Sigara içiciliği insanlarda tanımlanan kanserin ilk nedeni değil ancak hemen her kanserde sorumlu nedenlerden en önde gelenidir (11). Yapılan birçok çalışmada sigara içenlerde erkek cinsiyetin ağırlığı bilinmektedir. Türkiye'de erişkinlerde sigara içme prevalansı, 1993 verilerine göre erkeklerde %58,9 kadınlarda %13 olarak bildirilmiştir (12). Türkiye istatistik kurumu 2016 verilerine bakıldığında bu oranın erkeklerde %44 kadınlarda %17,4 olduğu bildirilmiştir (13).

Bizim çalışmamızın sigara içme oranlarına bakıldığında ülkemiz son verileri ile benzer oranlarda olduğu (%40,6) ve sigara içenlerin çoğunluğunun erkek olduğu görülmektedir.

Yapılan çalışmalarda akciğer kanseri gelişiminde en önemli risk faktörünün sigara kullanımı olduğu ve sigara içen bireylerde akciğer kanseri gelişme riskinin 10 - 20 kat arttığı görülmüştür (14, 15). Sigara kullanımının mide kanseri ile ilişkisini inceleyen bir meta analizde 1997 ile 2006 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar değerlendirilmiş ve sigara kullanımı ile mide kanseri ilişkisinin %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (16).

Özer ve ark. kolorektal kanserli hastalarda sigaranın etkisini araştırdığı bir başka çalışmada, sigara içmenin genotiplerden bağımsız olarak kolorektal kanser riskini 2,63 kat arttırdığı saptanmıştır (17). Çalışmamızdaki sigara içen grupta en sık 3 kanser türü; akciğer kanseri, kolorektal kanserler ve mide kanseri olarak saptandı. Bu üç kanser türünün sigara ile ilişkisi literatürde birçok çalışma ile gösterildiği gibi bizim çalışmamızda da benzer sigara içme oranları ve sigara ile ilişkileri görülmektedir.

Tüm dünya genelinde bölgesel farklılıklar görülse de akciğer kanseri, mortalitesi ve insidansı en yüksek olan kanser türüdür (18). Dünyada ve Avrupa'da en sık tanı konan kanserlerin akciğer (%13,3), meme (%13), kolorektal (%13,2) kansere

ri olduğu, Avrupa'da mide kanserinin görülme oranının azaldığı belirtilmiştir (19). Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı (IARC) 2018 GLOBOCAN raporuna göre en sık 5 kanser türü; akciğer (%11,6), meme (%11,6), kolorektal (%10,2), prostat (%7,1) ve mide kanseri (%5,7) idi. Ülkemiz 2018 kanser oranlarına bakıldığında yine en sık kanser türünün akciğer kanseri olduğu ve bunu hematopoetik kanserler, mide ve kolon kanserinin izlediği görülmektedir (7). Haydaroğlu ve ark. çalışmasında da bizim çalışma oranlarımız ile benzer şekilde en sık akciğer kanseri (%16,8) olduğu, ardından gastrointestinal sistem (GİS) tümörleri (%12) ve meme kanserinin (%11,6) olduğu belirlendi (8).

Ülkemiz halk sağlığı kayıtları 2014 verilerine bakıldığında erkeklerde en sık 3 kanserin akciğer, prostat ve kolorektal kanserler olduğu, kadınlarda ise meme, tiroid ve kolorektal kanserler olduğu görülmektedir. Çalışmamıza alınan tüm hastaların tanıları incelendiğinde en sık görülen kanser türünün akciğer kanseri olduğu görülmüştür. Bunu sırasıyla takip eden kanser sıklığı şu şekildeydi; meme kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, over kanseri, çift primer kanserler, pankreas kanseri, prostat kanseri, endometrium kanseri, renal hücreli kanser. Çalışma verilerimiz nispeten ülkemiz ve dünya verileri ile benzerlik göstermekle birlikte, bazı kanser türlerinin çalışmamıza alınmaması nedeniyle farklılıklar izlendi. Özellikle erkekler için prostat kanseri, tüm bireyler içinde cilt kanserleri, tiroid ve hematolojik malignitelerin çalışmaya dahil edilememesinden dolayı bu sıralamanın kısmen farklı olduğunu düşünüyoruz.

Kanser hastalarında metastaz olması hastanın tedavisine yön veren önemli bir gelişmedir. Çalışmamızda metastatik kanser oranı %42,1 idi.

Haydaroğlu ve ark. çalışmasındaki metastaz oranına bakıldığında %25,4 olduğu görüldü (8). Bu farklılığın bölgesel olarak hastaların tanıların geç alması veya hastaneye geç başvurmaları ile ilgili olabileceğini düşünüyoruz. Yine ülkemizde yapılan Alıcı ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada hastaların %56,4'ünde metastatik hastalık varlığı bulundu (20).

Bilindiği üzere en fazla kanlanan organlar olan akciğer, beyin, kemik ve karaciğer en sık me-

tastaz alan organlar arasındadır (21, 22). Bizim çalışmamızda da bu organlar en sık metastaz alan organlar içindeydi. Çalışmamızda en sık metastaz alan organ karaciğerdi. Karaciğere en sık metastaz yapan tümörler ise; kolorektal ve mide kanseri iken ikinci en sık görülen kemik metastazında ise; akciğer kanseri ve meme kanserine bağlı metastazların en sık olduğu görüldü. Ayrıca benzer şekilde akciğere en sık metastaz yapan tümörlerin ise karşı akciğer ve meme kanseri olduğu görüldü. Çalışmamız hastalarının metastaz oranları ve metastaz alan organlar bakımından literatür verileri ve bilinen kanser özellikleri ile benzer oranlarda olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Çalışma grubumuzda en sık görülen kanserler olan akciğer, meme ve kolorektal kanser sıklıkları dünya ve ülkemiz kanser oranları ile benzer bulunmuştur. Çalışmamız verilerinin bölgemiz kanser sıklığı hakkında literatüre değerli katkılar sağlayabileceğini düşünüyoruz.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda hasta verilerinin toplandığı dosya bilgilerinin eksik girilmesi nedeniyle verilerin tespit edilmesindeki zorluklar ön plana çıkmıştır. Araştırma merkezimizde çalışma hastalarının alındığı zaman diliminde, hematoloji anabilim dalının yokluğu nedeniyle olabilecek hematolojik kanserlerin çalışmamızda yer almaması diğer bir eksiklikti. Bunun dışında lokal operasyon sonrası kür sağlanan deri kanserlerinin başka branşlarca takip edilmesi nedeniyle çalışmaya alınmaması, hormon duyarlı prostat kanserlerinin hormon dirençli oluncaya kadar Üroloji polikliniğinde takipli olması nedeniyle Tıbbi Onkoloji polikliniğine gelmemesi, diferansiyel tiroid kanserlerinin diğer ilgili branşlarca takip ediliyor olması, endometrium kanserinin erken evrede tanı alarak başka branşlarca takip edilmesi nedeniyle Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuramaları hastaların kanser sıklığını etkileyebilecek nedenler olarak görüldü. Çalışmaya son 1.5 yılda Tıbbi Onkoloji Polikliniğine gelen hastaların dahil edilmemesi nedeniyle vaka sayısının az olması da bir eksiklik olarak değerlendirildi. Çalışmamız içerik olarak geniş ve farklı birçok kanser türünü içermesi nedeniyle kanser türleri daha ayrıntılı olarak incelenemedi. En sık

3 kanser verileri ayrıntılı sunulmuş olsa da bunların daha ayrıntılı tartışılması kapsamalarının fazla olması nedeniyle başka çalışmaların konusu olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hastaların ilk başvuru şikayetleri ve başvurdukları klinik gibi verilerin çalışmaya dahil edilmemesinin bir diğer eksiklik olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108.
2. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85.
3. Gersten O, Wilmoth JR. The Cancer Transition in Japan since 1951. *Demogr Res* 2002; 6;7(5):271–306.
4. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q* [Internet]. 2005;83(4):731–57.
5. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ CI and SMN (CISNET) C. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(17):1784.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Global Cancer Statistics, 2015. <https://www.cdc.gov/cancer/international/statistics.htm> Erişim tarihi 03.02.2019.
7. Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018 . <http://tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=30626> Erişim tarihi 01.04.2019 .
8. Haydaroğlu A, Bölükbaşı Y, Özşaran Z. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 Olgunun değerlendirilmesi. *Türk Onkol Derg* 2007;22(1):22–8.
9. Arıca S, Nazlıcan E, Özer C, et al. Hatay ilinde 2008 yılı kanser vakaları sıklığı ve dağılımı. *J Clin Exp Investig* 2011;2(2):192-195).
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
11. De Vita Jr V, Hellman S, Rosenberg S, Markoe AM. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001: 193–196.
12. Sezer RE, Marakoğlu K, Sezer H, Marakoğlu İ. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp ve Dişhekimliği Fakülteleri öğretim elemanlarının sigara kullanım durumu ve sigara ile bağlantılı görüşleri. *CÜ Tıp Fakültesi Derg* 2001;23(1):25–36.
13. Türkiye tütün kullanım oranları. Türkiye istatistik kurumu. 2016. http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095 Erişim tarihi 04.03.2019.
14. Thun MJ, Day-Lally C, Myers DG, et al. Trends in tobacco smoking and mortality from cigarette use in Cancer Prevention Studies I (1959 through 1965) and II (1982 through 1988). *Chang cigarette-related Dis risks their Implic Prev Control Smok Tob Control Monogr*. 1982;8: 305-382.
15. Curry SJ, Byers T, Hewitt M. *Lifestyle Behaviors Contributing to the Burden of Cancer*. Washington, National Academies Press; 2003. 3-10.
16. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori* 2009;95(1):13.
17. Özge Özer, Nurcan Aras, Sevim Karakaş Çelik, Ebru Derici Eker, Türkmenoğlu MÖ. Kolorektal Kanserinin SUL-T1A1 (Sülfotransferaz) R213H Polimorfizmi ve Sigara Kullanımı ile Risk Değişiminin Araştırılması. *Kolon Rektum Hast Derg* 2014;2435-40.
18. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer* 2010;127(12):2893–917.
19. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005;16(3):481–8.
20. Alıcı S, İzmirli M, Doğan E. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran kanser hastalarının epidemiyolojik değerlendirilmesi. *Türk Onkol Derg* 2006;21(2):87–97.
21. Hage WD, Abouafia AJ, Abouafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am* 2000;31(4):515–28.
22. Güran Ş. Kanserden korunma. *Gülhane Tıp Derg* 2005;47:324–6.

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİNİN TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM ON BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Merve HAFIZOĞLU, Memnune Sena ULU, Sinan KAZAN, Erhan BOZKURT

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Subklinik hipotiroidi serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken; yüksek TSH (tiroid stimulan hormon) düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır. Tip 2 DM (diyabetes mellitus) hastalarında başta subklinik hipotiroidizm olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklıkla görüldüğü ve bu hastalarda TSH düzeyindeki artışın insülin direnci ile birlikte dislipidemiye yol açtığı yönünde veriler vardır. Biz de bu çalışmada; subklinik hipotiroidinin, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda serum lipid profili, açlık kan şekeri, HbA1c gibi biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu retrospektif çalışma tip 2 DM tanısı ile takipli toplam 99 hasta ile yapılmıştır. Bakılan tiroid fonksiyon testlerinde subklinik hipotiroidi tespit edilen diyabetik hastalar 'hasta grubu', tiroid fonksiyon testleri normal bulunan diyabetik hastalar ise 'kontrol grubu' olarak isimlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) ve VLDL (very low density lipoprotein) kolesterol düzeyleri elektronik dosyalardan elde edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışma 46 (%46,5) hasta ve 53 (%53,5) kontrol grubu olmak üzere toplam 99 hasta ile yapılmıştır. Açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları, serbest T4 düzeyleri ve HDL kolesterol seviyeleri birbirine benzer bulunmuştur.

SONUÇ: Literatürde birçok çalışmada; Tip 2 DM ve tiroid fonksiyon bozukluğu birlikteliği gösterilmiştir. Yüksek TSH düzeyleri ile yüksek VKİ (vücut kitle indeksi), yüksek kan basıncı, yüksek serum insülin düzeyi, HOMA-IR skoru, yüksek açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL, HDL ve VLDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ilişkisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL, VLDL kolesterol, trigliserid seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Ancak tip 2 DM ile takipli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenen metabolik parametreleri tam olarak saptayabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: Tip 2 DM, Subklinik hipotiroidi, Lipid profili, Açlık kan şekeri, HbA1c

ABSTRACT

OBJECTIVE: Subclinical hypothyroidism is a biochemical definition with elevated TSH (thyroid stimulating hormone) levels while free thyroid hormone levels are normal. Type 2 DM (diabetes mellitus) patients frequently have thyroid dysfunction, especially subclinical hypothyroidism and in these patients there are data suggesting that the increase in TSH levels leads to insulin resistance and dyslipidemia. In this study, we aimed to investigate the effect of subclinical hypothyroidism on biochemical parameters like serum lipid profile, fasting blood glucose levels and HbA1c levels in diabetic patients.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study was conducted with 99 diabetic patients. The group that thyroid function test is coherent with subclinical hypothyroidism was named as 'patient group' and patients with normal thyroid function test were called 'control group'. Patients' demographic findings, fasting blood glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein) and VLDL (very low density lipoprotein) cholesterol results were obtained from electronic files. These biochemical parameters were compared between the patient and control groups.

RESULTS: The present study was conducted with a total of 99 patients, 46 (46.5%) of them are patient group and 53 (53.5%) of them are control group. Fasting blood glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL, HDL and VLDL cholesterol, triglyceride levels were significantly higher in the patient group than the control group ($p<0.05$). Mean ages, free T4 levels and HDL cholesterol levels were similar between patient and control group.

CONCLUSIONS: In the literature in many studies, the coexistence of type 2 DM and thyroid dysfunction has been demonstrated. The relationship between high TSH levels and high BMI (body mass index), high blood pressure, high blood insulin levels, HOMA-IR score, high blood glucose levels, HbA1c levels, total cholesterol, LDL, HDL, VLDL cholesterol and triglyceride levels were determined. In our study, similar to the literature, fasting blood glucose, HbA1c, total cholesterol, LDL, VLDL cholesterol, triglyceride levels were found to be significantly higher in the patient group than in the control group. However, comprehensive studies are needed to accurately determine the metabolic parameters affected by thyroid dysfunction in type 2 DM patients.

KEYWORDS: Type 2 DM, Subclinical hypothyroidism, Lipid profile, Fasting blood glucose, HbA1c

Geliş Tarihi / Received: 07.01.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 01.06.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Merve HAFIZOĞLU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

E-mail: mervehafizoglu@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla):0000-0002-5401-223X, 0000-0003-0085-2193, 0000-0001-7290-4680, 0000-0002-1853-7098

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi serumda serbest tiroid hormon düzeyleri normal iken yüksek TSH (tiroid stimulan hormon) düzeylerinin saptandığı biyokimyasal bir tanımlamadır. Subklinik hipotiroidide genellikle klinik olarak herhangi bir semptom ve bulguya rastlanmaz; veya saptanan bulgu ve belirtilerin, bulunan değerlerle açıklanması zordur (1 - 3). Subklinik hipotiroidinin genel popülasyon taramasındaki prevalansı %4 ila %10 arasındadır (4). Tip 2 DM (diyabetes mellitus) ve subklinik hipotiroidinin birlikteliği de iyi bilinmektedir, diyabetik hastalardaki raporlanan hipotiroidi prevalansı ise %2,2 ila %17 arasında değişmektedir (5 - 7). Subklinik hipotiroidinin önemli yanı, aşikar hipotiroidi gelişirse de ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturabilmesidir. Bunlar bozulmuş endotel fonksiyonu, arteriyel intimal media kalınlığının artmış olması ve insülin direnci ile açıklanmaktadır. Lipid metabolizma değişiklikleri, yüksek C reaktif protein ve bazı koagülasyon faktörlerinin değiştiğini gösteren çalışmalar da vardır (8). Serum tirotropinin duyarlı tahlillerle yaygın ölçümü ve tip 2 DM'un yüksek prevalansı, tip 2 DM hastalarında subklinik hipotiroidinin yüksek prevalansla tanımlanmasına sebep olmuştur (9).

Tip 2 DM hastalarında başta subklinik hipotiroidizm olmak üzere tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklıkla görüldüğü ve bu hastalarda TSH düzeyindeki artışın insülin direnci ile birlikte dislipidemiye yol açtığı yönünde veriler vardır (6, 10). Ayrıca yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidili diyabetik hastalarda; nefropati ve kardiyovasküler olayların riskinde artış görülmüştür (11).

İnsülin direnci, serum tirotropin (TSH) düzeyi ile kolesterol arasındaki ilişkiyi değiştirir. Öyle ki insülin direnci olan ve yüksek serum TSH düzeyine sahip olan hastalar dislipidemi açısından yüksek risklidir. Ötiroid nondiyabetik yetişkinlerde serum TSH ve kolesterol arasındaki ilişkiyi insülin direnci düzenler. Yüksek serum TSH düzeyi ve rölatif insülin direnci dislipidemi için büyük risk faktörleridir (12). Biz de bu çalışmada; subklinik hipotiroidinin tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda lipid profili, açlık kan şekeri, HbA1c gibi biyokimyasal parametreler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma 01.01.2018 - 01.10.2018 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 99 adet tip 2 diyabetes mellituslu hasta ile yapılmıştır. TSH düzeyi Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Biyokimya anabilim dalı laboratuvarı tarafından üst limit olarak kabul edilen 4,2 IU/ml ve üzeri olan ve sT4 düzeyi normal olan (0,9 - 2,4 ng/dl) hastalar subklinik hipotiroidi olarak tanımlanmıştır. TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğu kesinleşen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ve TSH seviyesinde üst sınır kullanılmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar tip 2 DM tedavisi için tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliği uygulayan ve tekli oral antidiyabetik ajan (metformin) kullanan hastalardan seçilmiştir. Belirtilen tarihler arasında bakılan tiroid fonksiyon testlerinde subklinik hipotiroidi tespit edilen diyabetik hastalar 'hasta grubu', tiroid fonksiyon testleri normal bulunan diyabetik hastalar ise 'kontrol grubu' olarak isimlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri, total kolesterol, LDL, HDL ve VLDL kolesterol düzeyleri elektronik dosyalardan taranmıştır.

Hasta ve kontrol grupları arasında biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması yapılmıştır.

Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dk/1.73m²), konjestif kalp yetmezliği ve ailevi hiperkolesterolemisi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma tarihinden önce hiperlipidemi tanısı konmuş olan veya kolesterol düşürücü ilaç kullanan hastalar da çalışma dışında bırakılmıştır. İnsülin tedavisi alan tip 2 diyabetes mellituslu hastalar ve 5 yıldan uzun süredir tip 2 diyabetes mellitus ile takipli hastalar da, çalışma dışında bırakılmıştır. Böylece tiroid fonksiyon testleri dışında metabolik parametreleri etkileyebilecek faktörlerin minimuma indirilmesi amaçlanmıştır.

Kategorik değişkenler yüzde ve frekanslar ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında normal dağılım göste-

ren parametreler Independent Samples T testi ile, normal dağılım göstermeyen parametreler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm p değerleri çift yönlü olup $p < 0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programında yapılmıştır.

ETİK KURUL

Bu çalışma 05.04.2019 tarihinde 2019/146 numarası ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışma 46 (%46,5) hasta ve 53 (%53,5) kontrol grubu olmak üzere toplam 99 hasta ile yapılmıştır. Hasta (8 erkek, 38 kadın) ve kontrol (18 erkek, 35 kadın) grubunun cinsiyet dağılımları birbirine benzer bulunmuştur ($p=0,07$). Hasta grubun ortalama yaşı $53,89 \pm 11,5$ ve kontrol grubunun ortalama yaşı $55,49 \pm 11,4$ idi, her iki grup arasında ortalama yaş bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,491$). Hasta grubun ortalama serbest T4 düzeyi $1,23 \pm 0,1$ ng/dL idi, kontrol grubunun ortalama serbest T4 düzeyi ise $1,28 \pm 0,2$ ng/dL idi, her iki grup ortalama serbest T4 düzeyi bakımından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,192$). Hasta grubun ortalama HDL kolesterol seviyesi $43,91 \pm 10,3$ mg/dl, kontrol grubunun ise $43,67 \pm 11,4$ mg/dl idi, her iki grubun ortalama HDL kolesterol seviyeleri birbirine benzerdi ($p=0,913$). Açlık kan şekeri ortalaması hasta grupta $151,5$ (80-420) mg/dl iken kontrol grubunda $122,4$ (65-390) mg/dl idi, her iki grubun ortalama açlık kan şekeri karşılaştırıldığında hasta grubun açlık kan şekeri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,003$).

Ortalama HbA1c seviyesi hasta grupta %7,19 iken, kontrol grubunda %6,12 idi, bu yükseklik istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Ortalama total kolesterol seviyesi hasta grupta $202,2$ (129-327) mg/dl iken, kontrol grubunda 164 (117-255) mg/dl ölçüldü, aradaki fark anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0,001$). Ortalama trigliserid seviyesi hasta grubunda $193,3$ (56-834) mg/dl iken, kontrol grubunda $134,2$ (58-401) mg/dl idi, bu fark istatistiki olarak anlamlı idi

($p=0,014$). Hasta grupta ortalama LDL kolesterol seviyesi $137,2$ (65-264) mg/dl iken, kontrol grubunda $109,1$ (65-187) mg/dl idi ve hasta grubundaki bu yükseklik anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,004$). Yine her iki grubun ortalama VLDL düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubun ortalama VLDL seviyesi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,042$). Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması gösterilmektedir (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Hasta (ortalama veya ortanca)	Kontrol (ortalama veya ortanca)	p
Yaş (yıl)	$53,89 \pm 11,5$	$55,49 \pm 11,4$	0,491*
Serbest T4 ng/dL	$1,23 \pm 0,1$	$1,28 \pm 0,2$	0,192*
HDL-k (mg/dl)	$43,91 \pm 10,3$	$43,67 \pm 11,4$	0,913*
AKŞ (mg/dl)	151,5 (80-420)	122,4 (65-390)	0,003**
HbA1c (%)	7,19 (4,87-15)	6,12 (4,46-12,5)	0,001**
TSH IU/mL	6,61 (4,22-36)	1,12 (0,41-4,15)	<0,001**
Total-k (mg/dl)	202,2 (129-327)	164 (117-255)	<0,001**
Trig. (mg/dl)	193,3 (56-834)	134,2 (58-401)	0,014**
LDL-k (mg/dl)	137,2 (65-264)	109,1 (65-187)	0,004**
VLDL-k (mg/dl)	35 (11-166)	26 (11-80)	0,042**

*Mann Whitney U testi, **Independent Samples T testi

TARTIŞMA

Literatürde özellikle tip 2 DM ile takipli hastalarda insülin direnci ile birlikte TSH düzeyindeki artışın dislipidemiye yol açtığını destekleyen birçok çalışma mevcuttur (6, 10). Ancak Tip 2 DM olgularında artmış yağ dokusunun mu TSH yüksekliğine yol açtığı, yoksa TSH yüksekliğinin mi artmış yağ dokusu ve dolayısıyla insülin direncine yol açtığı henüz netlik kazanmamıştır.

Toplumda sık görülen tip 2 DM ve tiroid hastalığı birlikteliği açısından farklı yayınlar mevcuttur.

Chubb ve ark. Fremantle Diyabet çalışmasında tip 2 DM'li kadınların 1/12'sinde subklinik hipotiroidi belirlemiştir (10). 202 hasta ile yapılan bir başka çalışmaya göre tip 2 DM'un hipotiroidizm ile birlikte görülme oranı %11.4 iken, subklinik hipotiroidi ile birlikte görülme oranı %16.3 olarak bulunmuştur (13). Perros ve ark yaptığı çalışmada, tip 2 DM'li erkeklerde %6.9 oranında subklinik veya aşikar hipotiroidizm saptamıştır (6). Aynı şekilde Han ve ark. yaptığı çalışmada ise; tip 2 DM ile takipli hastalarda subklinik hipotiroidinin görülme oranının 1.93 kat arttığı tespit edilmiş (14).

Bu çalışmalar ışığında tip 2 DM ve bozulmuş tiroid fonksiyon testlerinin birlikteliğinin aşikar olduğu söylenebilir. Garduno - Garcia ve ark. 3000'den fazla Meksikalı hasta ile yaptığı çalışmada tiroid fonksiyon eksikliğinin yüksek ko-

lesterol, hiperglisemi, yüksek insülin ve artmış HOMA –IR skoru ile korelasyonunu göstermiştir (15). Pesic ve ark. yaptığı 120 hastalık çalışmada ise, bizim çalışmamızda da olduğu gibi; subklinik hipotiroidisi olan hastalarda yüksek BMI, kan basıncı, total kolesterol, serum trigliserid, yüksek serum insülin, hipertansiyon ve yüksek HDL kolesterol düzeyi saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada her iki grupta metabolik sendrom prevalansı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (16). Bu bağlamda in vivo ve in vitro yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir ki; diyabet ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiadaki esas sorumlu fenomen, insülin rezistansıdır (17). Bermudez ve ark. yaptığı çalışmada ise; tip 2 DM olan ve olmayan toplam 391 hastada tiroid fonksiyonlarının azalması ile yüksek kolesterol düzeyi, hiperglisemi, yüksek insülin ve yine yüksek HOMA-IR skoru arasında korelasyon saptanmıştır (18).

Yapmış olduğumuz hastane bazlı kesitsel çalışmada literatürle uyumlu olarak subklinik hipotiroidinin tip 2 DM'li hastalarda biyokimyasal parametreler üzerine etkisi doğrulanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak; açlık kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Ancak Nepal, Nijerya ve Türkiye' de yapılan kesitsel çalışmalarda ilginç bir şekilde gösterilmiştir ki; glisemik değişiklikler, tiroid fonksiyonlarından etkilenen ana faktörler arasında değildir, çünkü bu parametre hastalığın evresi (pre-diyabet, diyabet), tedavi yönetimi ve hastalık başlangıç zamanından etkilenebilir (19 - 21).

Bizim çalışmamızda da; sadece oral antidiyabetik ajan kullanan hastalar ve hastalık süresi 5 yıldan daha az olan hastalar çalışmaya dahil edilerek bu değişkenlik mümkün olduğu kadar en aza indirilmeye çalışılmıştır.

Burdan yola çıkarak, tip 2 DM tanılı hastaların takip ve tedavilerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesi, aterosklerotik hastalık ve kardiyovasküler hastalık öngörüsünün desteklenmesi için tiroid fonksiyon testlerinin de incelenmesi gerektiği kanısına varabiliriz.

Ancak tip 2 DM ile takipli hastalarda tiroid fonksiyon bozukluğundan etkilenen metabolik parametreleri tam olarak saptayabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012;18:988-1028.
2. Hennessey JV, Espallat R. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: A review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1663-73.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH et al. Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013;2:215-28.
4. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4585–90.
5. Feely J, Isles TE. Screen for thyroid function in diabetics. *Br Med J* 1979;23(1):1678.
6. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med* 1995;12:622–27.
7. Smithson MJ. Screen for thyroid dysfunction in community population of diabetic patients. *Diabet Med* 1998;15:148–50.
8. Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği, Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2019;37-9.
9. Badman MK, Chowdhury TA. Should thyroid function tests be done annually in all patients with diabetes? *Diabet Med* 2002;19:1–18.
10. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5317-20.
11. Chen HS, Wu TE, Jap TS et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007;24(12):1336-44.
12. Bakker SJ, Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1206-11.
13. Demitrost L, Ranabir S, Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16(2):334–5.

- 14.** Han C, He X, Xia X et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015;13;10(8):e0135233.
- 15.** Garduno-Garcia J, Alvirde-Garcia U, L'opez-Carrasco G et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *European Journal of Endocrinology* 2010;163(2):273-8.
- 16.** Pesic M, Radojkovic D, Antic S, Kocic R, Stankovic-Djordjevic D. Subclinical hypothyroidism: Association with cardiovascular risk factors and components of metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2015;29(1):157–63.
- 17.** Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. *Journal of Diabetes Research* 2013;2013:390534.
- 18.** Bermudez V, Salazar J, Ariez R, et al. Metabolic Syndrome and Subclinical Hypothyroidism: A Type 2 Diabetes-Dependent Association. *Journal of Thyroid Research* 2018; 2018: 8251076
- 19.** Khatiwada S, Sah S.K, Baral N, Lamsal M. Thyroid dysfunction in metabolic syndrome patients and its relationship with components of metabolic syndrome. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2016;2(3).
- 20.** Ogbera A, Dada O, Kuku S. The metabolic syndrome in thyroid disease: A report from Nigeria, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012;16(3):417-22.
- 21.** Uzunlulu M, Yorulmaz E, Oguz A. Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with metabolic syndrome. *Endocrine Journal* 2007;54(1): 71-6.

FALLOP TÜPLERİNİN NADİR İNFLAMASYONU: İKİ KSANTOGRANÜLOMATÖZ SALPENJİT OLGUSU

RARE INFLAMMATION OF FALLOPIAN TUBES: TWO CASES OF XANTHOGRANULOMATOUS SALPINGITIS

Figen ASLAN¹, Nevroz ALIŞ SÖYLEYİCİ¹, Akın USTA³

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

²Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Patoloji Anabilim Dalı

³Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZ

Ksantogranülatöz inflamasyon, etkilediği organın normal dokusunu yıkıma uğratan kronik inflamasyonun nadir bir formudur. En sık böbrekte ve safra kesesinde karşılaşılan bu inflamasyon, fallop tüplerinde çok ender olarak bildirilmiştir. Kitlesel lezyon olarak ortaya çıkarak maligniteyi taklit etmesi ve ayrıca sistemik inflamasyona ilerleyerek ölümle sonuçlanabilmesi klinikte oldukça önemlidir. Ksantogranülatöz salpenjit tanısı alan 2 ayrı olgu klinik ve patolojik özellikleri ile birlikte sunuldu.

ANAHTAR KELİMELEER: Ksantogranülatöz salpenjit, Fallop tüpü, İnflamasyon

ABSTRACT

Xanthogranulomatous inflammation is a rare form of chronic inflammation which destructs normal tissues of the affected organs. The most frequent manifestations of this inflammation involve the gall bladder and kidneys. It is rarely reported in fallopian tubes. Xanthogranulomatous salpingitis might mimic malignancy by forming massive lesions, progress to systemic inflammation and even result in death. The awareness of this condition is clinically important. This manuscript describes the clinical and histopathological characteristics of two different cases of xanthogranulomatous salpingitis.

KEYWORDS: Xanthogranulomatous salpingitis, Fallopian tube, Inflammation

Geliş Tarihi / Received: 20.09.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 03.07.2019

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr.Figen ASLAN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

E-mail: fgenaslan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla):0000-0002-4817-1904, 0000-0002-7692-5064, 0000-0001-8973-4374

GİRİŞ

Ksantogranulomatöz inflamasyon, etkilediği organın normal dokusunu yıkıma uğratan, kronik inflamasyonun son derece nadir bir formudur (1, 2). Çoğunlukla böbreklerde görülmekle beraber safra kesesi, mide, anorektal bölge, kemik, mesane, testis ve epididimis gibi organlarda da tutulumu neden olabilir. Ksantogranulomatöz salpenjit, çoğunlukla fallop tüplerinin duvarında, diğer kronik inflamasyon hücreleri ile birlikte köpüksü makrofaj birikimine yol açar. Nadir olarak multinükleer dev hücreler de görülebilir (3). Patogenezi hakkında çeşitli teoriler öne sürülmüşse de kesin olarak aydınlatılamamıştır (2). Literatürde çok az sayıda ksantogranulomatöz salpenjit olgusu bildirilmiştir. Bu yazıda, ksantogranulomatöz salpenjit tanısı alan iki ayrı olgu, klinik ve patolojik özellikleri ile birlikte sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Olgu-1

Otuz yedi yaşında, gravida 1, parite 1 ve 38 haftalık gebeliği olan hasta, makat geliş nedeniyle sezaryene alınarak 2700 gr ağırlığındaki canlı erkek bebek doğurtuldu. Sezaryenle doğum sırasında sol fallop tüpü ve over normal görünümde iken sağ fallop tüpünün hidropik olduğu, fimbrial uçtan overe yapıştığı ve içinde hemorajik sıvı bulunduğu görüldü. Hidrosalpinks düşünülerek sağ salpenjektomi yapıldı. Makroskopik incelemede, 2 cm uzunluğunda, lümeni 1,5 cm çapında, serozal yüzü kırmızı-pembe renkte ve düzensiz görünümde tuba dokusu görüldü. Kesitinde plikalar kalınlaşmıştı ve turuncu-kahverengi idi.

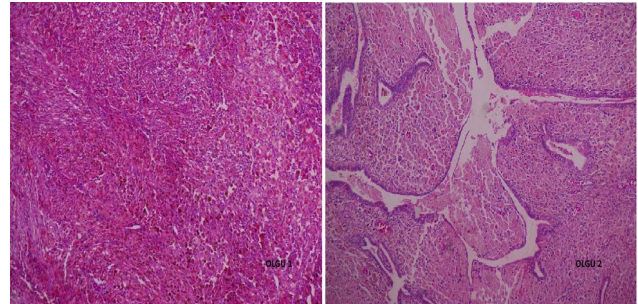
Mikroskopik incelemede, lamina propriada, çok sayıda köpüksü sitoplazmalı histiosit ve plazma hücresi ve lenfositin yanı sıra multinükleer histiositlerden oluşan infiltrasyon ve hemoraji görüldü. Muskularis propriada lenfositlerden ve plazma hücrelerinden oluşan kronik inflamasyon ve subserozal fibrozis vardı. İmmünohistokimyasal incelemede ise histiositler CD68 ile pozitif ekspresyon gösterirken pankeratin ile sadece yüzey epitelinde ekspresyon görüldü.

Olgu-2

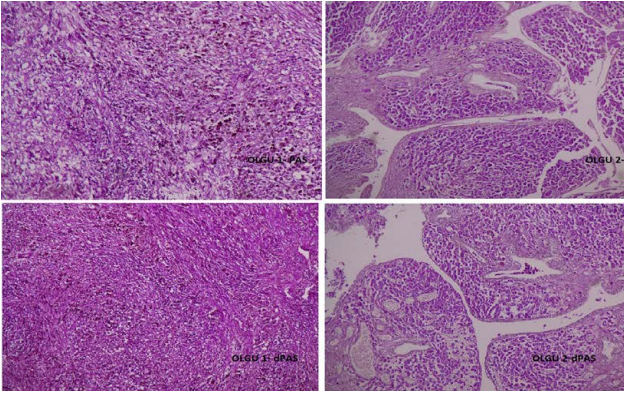
Elli yaşında, nulligravid, bir yıldır menopozda olan ve daha önce iki kez in vitro fertilizasyon uygulandığı öğrenilen hasta, kasık ağrısı yakınmasıyla başvurdu. Yapılan ultrasonografide, uterusun 60x29x41 mm boyutlarında, endometrium kalınlığının 3 mm ve overlerin olağan görünümde olduğu ancak her iki fallop tüpünde hidrosalpinks bulunduğu tespit edildi. Hidrosalpinks nedeniyle yapılan laparoskopide, uterusun ve overlerin doğal görünümde olduğu, her iki fallop tüpünde hidrosalpinks bulunduğu, fallop tüplerinin overlere ve kolona yapışık olduğu görüldü. Hidrosalpinks nedeniyle bilateral salpenjektomi yapıldı.

Makroskopik incelemede, sağ fallop tüpünün 6 cm uzunluğunda ve 1,5 cm çapında, sol fallop tüpünün ise 4 cm uzunluğunda ve 1,5 cm çapında olduğu belirlendi. Her iki fallop tüpünün serozal yüzeyleri düzensiz ve parçalanmış görünümde olup kırmızı-pembe renkteydi. Tuba duvarı kalınlaşmıştı, fibrotik ve ödemli idi.

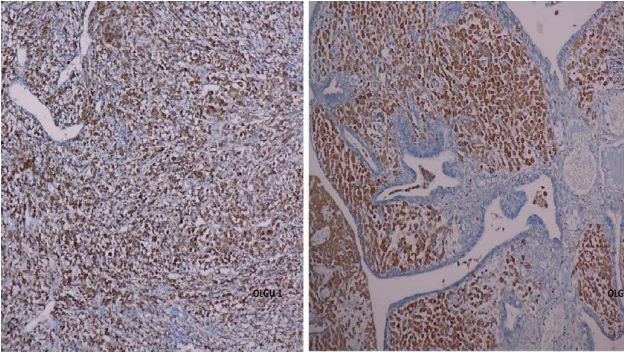
Mikroskopik incelemede, her iki fallop tüpünün benzer histopatolojik özelliklere sahip olduğu görüldü. Yüzeyde tubanın silialı kolumnar epitel altında lamina propriayı infiltre eden çok sayıda köpüksü sitoplazmalı makrofaj, plazmosit ve lenfositler izlendi (**Şekil 1**). Köpüksü sitoplazmalı histiositler, Periyodik asit Schiff (PAS) ve diyastaza dirençli PAS ile boyandı (**Şekil 2**). Ayrıca, immünohistokimyasal olarak uygulanan CD68 ile histiositlerde pozitif ekspresyon görülürken, pankeratin ile sadece yüzey epitelinde ekspresyon belirlendi (**Şekil 3 ve 4**).



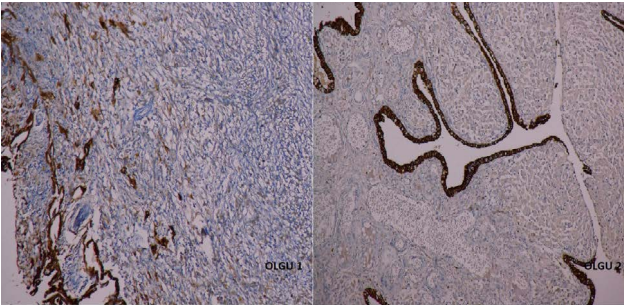
Şekil 1: Olgu 1'de lamina propriada çok sayıda köpüksü sitoplazmalı histiositlerden, plazma hücrelerinden, lenfosit ve multinükleer histiositlerden oluşan infiltrasyon (H&E, x100). Olgu 2'de lamina propriayı infiltre eden çok sayıda köpüksü sitoplazmalı makrofaj ve bunlara eşlik eden plazmosit ve lenfositler (H&E, x100)



Şekil 2: Köpüksü sitoplazmalı histiositlerde Periodic asit Schiff pozitifliği (PAS, x100). Köpüksü sitoplazmalı histiositlerde diyastaza dirençli PAS pozitifliği (Dpas, x100)



Şekil 3: Histiositlerde CD68 ile pozitif ekspresyon (CD68, x100)



Şekil 4: Yüzey epitelinde pankreatin ile pozitif ekspresyon (Pankeratin, x100)

TARTIŞMA

Ksantogranülomatöz inflamasyon, klinik ve radyolojik olarak over ve fallop tüplerinin tümörüne benzediğinden ilk olarak 1976'da Kunakemakorn tarafından pelvik pseudotümör olarak adlandırılmıştır (4). Etkilediği organda, lenfositler ve plazma hücreleri gibi kronik inflamatuvar hücrelerin ya da nötrofiller ve multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiği köpüksü hücre infiltrasyonuna neden olarak doku hasarına yol açar.

Kadınlarda endometriumun, overlerin ya da fallop tüplerinin fokal veya yaygın tutulumuna ve çevre dokunun invazyonuna sebep olarak pelvik kitle biçiminde ortaya çıkabilir. Kadın genital organlarını etkileyen ksantogranülomatöz inflamasyon ortalama 38,5 yaşında (aralık: 23 - 72 yaş) görülmektedir (5).

Klinik olarak, sıklıkla alt abdominal ya da suprapubik ağrı, ateş, menoraji, düzensiz vajinal kanama şikayeti ve hassasiyete neden olan adneksiyel kitle ile kendini gösterir (1). Ksantogranülomatöz inflamasyonun etyopatogenezi tartışmalıdır. Pelvik inflamatuvar hastalık etyopatogenezi en başta sorumlu tutulmakla beraber nekroz, kanama veya obstrüksiyon da enflamasyona neden olabilir (1, 2, 5). Bundan başka; endometriozisin, radyoterapinin, uygun olmayan antibiyotik tedavisinin, lipid metabolizma bozukluklarının, immün yetmezliklerin ve intrauterin kontraseptif araçların ksantogranülomatöz salpenjite neden olabileceği bildirilmiştir (2, 5, 6). Literatürde bildirilen olguların çoğunda endometriozis mevcuttur (7). Furuyo ve ark., endometriozise ikincil ksantomatöz inflamasyonu psödoksantogranülomatöz salpenjit, pelvik inflamatuvar hastalıkla birliktelik gösteren ksantomatöz inflamasyonu ise pür ksantogranülomatöz salpenjit olarak tanımlamıştır ve bu iki histopatolojik tablonun histiositik öğeler bakımından farklı olduğunu savunmuştur (8). Ancak, diğer araştırmacılar, bu iki tablonun farklı etyolojik etkenlerin neden olduğu geniş bir spektrumun içinde yer aldığı görüşündedir (7). Ksantogranülomatöz salpenjitin ayrıca enfeksiyonla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (3, 6, 9). Escherichia coli, Bacteroides fragilis, Salmonella typhi gibi mikroorganizmaların ksantogranülomatöz salpenjite neden olduğu ifade edilmiştir (3).

Ksantogranülomatöz salpenjit çoğunlukla tek taraflıdır ve vajina, serviks ve endometrium inflamasyonu ile birliktelik gösterir (5). İnflamasyon sonucu ektopik gebelik veya infertilite gelişebileceği gibi over ve fallop tüpü tutulumuna yol açan abse ortaya çıkabilir. Bu yazıda tanımlanan ikinci olgudaki infertilitenin ksantogranülomatöz salpenjitten kaynaklandığı düşünülebilir.

Akut salpenjit tedavisinin ilk basamağı antibiyotik tedavidir. Ancak, tıbbi tedaviye cevap vermeyen olgularda ya da kronik inflamasyon oluşması durumunda cerrahi tedavi uygulanır ve çoğunlukla tam iyileşme görülür. Rekürren pyometra gibi kronik enfeksiyöz koşullar görüldüğü takdirde ksantogranülomatöz inflamasyon, sepsise ilerleyerek ölümlü sonuçlanabilir. Literatürde bu seyirle giden olgular tanımlanmıştır (10).

Ksantogranülomatöz inflamasyon, pelvik kitle ile kendini gösterebilir ve hatta maligniteyi taklit edebilir. Tedavi edilmeyen ksantogranülomatöz inflamasyon, sistemik inflamasyona sebebiyet vermesi sonucu öldürücü de olabilir. Bu noktada, jinekologların söz konusu kronik inflamatuvar hastalığın farkında olması, pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında bu klinik durumu dikkate alması ve akut salpenjit olgularında zamanında uygun tedaviye başlayarak ksantogranülomatöz inflamasyonu önlemesi çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Howey JM, Mahe E, Radhi J. Xanthogranulomatous salpingitis associated with a large uterine leiomyoma. *Case Rep Med* 2010; 2010: 970805.
2. Tai S, Liang C. A Case of Genitourinary Xanthogranulomatous Inflammation. *Gynecol Obstet* 2013; 3: 3.
3. Idrees M, Zakashansky K, Kalir T. Xanthogranulomatous salpingitis associated with fallopian tube mucosal endometriosis: a clue to the pathogenesis. *Annals Diagn Pathol* 2007;11(2): 117-21.
4. Kunakemakorn P, Ontai H, Balin H. Pelvic inflammatory pseudotumor: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 26: 286-7.
5. Zhang XS, Dong HY, Zhang LL, et al. Xanthogranulomatous inflammation of the female genital tract: report of three cases. *J Cancer* 2012; 3: 100.
6. Gray Y, Libbey P. Xanthogranulomatous salpingitis and oophoritis. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 260-3.
7. Suárez-Vilela D, Izquierdo F, Méndez JR, et al. Pseudoxanthomatous salpingitis: report of two cases with distinctive microscopical findings. *Basic Applied Pathol* 2011; 4(2): 53-7.
8. Furuya M, Murakami T, Sato O, et al. Pseudoxanthomatous and xanthogranulomatous salpingitis of the fallopian tube: a report of four cases and a literature review. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21(1): 56-9.
9. Singh R, Joshi D, Sharma SM, et al. Xanthogranulomatous salpingitis with enterobial appendicitis. *J Obstet Gynecol* 2011; 31(1): 95-6.
10. Gami N, Mundhra R, Guleria K, et al. Recurrent pyometra and xanthogranulomatous salpingitis: A rare pathologic association in a postmenopausal lady. *J Mid-life Health* 2016; 5(3): 156.

BESİNSEL ANTİOKSİDAN BİLEŞENLERİNİN MATERNAL VE FETAL SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF NUTRITIONAL ANTIOXIDANT COMPONENTS ON MATERNAL AND FETAL HEALTH

Büşra DEMİRER, Hülya YARDIMCI

Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ÖZ

Gebelik döneminde yeterli ve dengeli beslenme maternal ve fetal sağlığı doğrudan etkilemektedir. Bu dönemde makro ve mikro besin öğelerinden gereksinim duyulan miktarda almak önemlidir. Çünkü gebelik döneminde makro ve mikro besin öğeleri yetersizlikleri birçok farklı patolojik durum ile ilişkilidir. Metabolizmada birçok farklı işlevi bulunan mikro besin öğelerinin yer aldığı en önemli sistemlerden birisi savunma sistemi olarak adlandırılan antioksidan sistemdir. Antioksidan sistemin tam ve etkili çalışabilmesi için gerekli besinsel antioksidan bileşenlerinin beslenme programında yeterli miktarda yer alması fetal ve maternal antioksidan durumu etkilemektedir. Serbest radikallere karşı maternal ve fetal savunmayı sağlayan antioksidan sistemin tam ve etkili çalışabilmesi için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlara ihtiyaç vardır. Antioksidan sistemde etkili birçok farklı bileşen yer almasına karşın A, C, E vitaminleri ve çinko, bakır, selenyum üzerinde en çok çalışılan besinsel antioksidan bileşenlerdir. Bu antioksidan bileşenler etkilerini farklı mekanizmalar üzerinden gerçekleştirmekle birlikte genel olarak antioksidan enzimlere kofaktör etki göstererek ya da doğrudan vücutta antioksidan bileşenlerin varlığını koruyarak etki göstermektedir. Annenin beslenme düzeni gebelik döneminde hem annenin hem de fetüsün sağlığının korunması ve devam ettirilmesi için oldukça önemlidir. Fetal ve neonatal sağlığın korunması, intrauterin gelişimin sağlanması, fetal-neonatal antioksidan sistemin aktif çalışabilmesi için gebelik döneminde gereksinim duyulan miktarlarda antioksidan etki gösteren besin bileşenlerinden alınmalıdır. Antioksidan sistemin doğru çalışmaması durumunda vücutta artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer zararlı bileşikler hücresel hasara sebep olabilmektedir. Ayrıca artan oksidatif stres preeklampsi, intrauterin büyüme yetersizliği (IUGR), diyabet ve diğer üreme sistemi patolojilerine sebep olabilmektedir. Derleme olarak hazırlanan bu makalede besinsel antioksidan kaynaklarının maternal ve fetal sağlığı etkilerine yönelik güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Antioksidan, Maternal, Fetal, Vitamin, Mineral

ABSTRACT

Adequate and balanced nutrition during pregnancy directly affects maternal and fetal health. In this period, it is important to take the required amount of macro and micronutrients because inadequacies of macro and micronutrients during pregnancy are associated with many different pathological conditions. One of the most important systems that contain micronutrients which have many different functions in metabolism is the antioxidant system called the defense system. Fetal and maternal antioxidant status affects the nutrient antioxidant components' ability to work fully and effectively. The antioxidant system that provides maternal and fetal defense against free radicals requires enzymatic and non-enzymatic antioxidants to function fully and effectively. Although many different components are effective in the antioxidant system, vitamins A, C, E and zinc, copper, selenium are the most studied nutritional antioxidant components. Although these antioxidant components perform their effects through different mechanisms, they generally show antioxidant effects by acting as a cofactor effect on antioxidant enzymes or by preserving the presence of antioxidant components directly in the body. Maternal nutrition is very important for maintaining the health of both the mother and the fetus during pregnancy. In order to maintain fetal and neonatal health, to ensure intrauterine development, and to operate the fetal-neonatal antioxidant system actively, the nutrient components showing the antioxidant effect and required during pregnancy should be taken adequately. If the antioxidant system does not work properly, increased reactive oxygen species (ROS) and other harmful compounds in the body can cause cellular damage. In addition, increased oxidative stress may cause preeclampsia, intrauterine growth deficiency (IUGR), diabetes and other reproductive system pathologies. In this article, it is aimed to share current information on the effects of nutritional antioxidant sources on maternal and fetal health.

KEYWORDS: Antioxidant, Maternal, Fetal, Vitamin, Mineral

Geliş Tarihi / Received: 22.11.2019

Kabul Tarihi / Accepted: 11.03.2020

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Arş.Gör.Büşra DEMİRER
Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

E-mail:busrademirer1@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0003-1945-0485, 0000-0002-2664-4176

GİRİŞ

Gebelik döneminde yeterli ve dengeli beslenme çok önemlidir. Hem maternal hem fetal sağlığın korunması ve devamı için gebelik döneminde makro ve mikro besin öğelerinin yeterli miktarda alımı gereklidir. Mikrobesein öğelerinin yetersiz alımı maternal ve fetal yönden olumsuz sonuçlanabilir (1). Gebelik dönemi birçok sistemi etkilemektedir. Bunlardan biri de antioksidan savunma sistemidir (1). Serbest radikallere karşı maternal ve fetal savunmayı sağlayan antioksidan sistemin tam ve etkili çalışabilmesi için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlara ihtiyaç vardır. Genelde besinlerle alınan antioksidanlar enzimatik olmayan antioksidanlar olarak sınıflandırılmaktadır. En çok araştırılan antioksidan besin bileşenleri ise A, C, E vitaminleri ile Çinko (Zn), Bakır (Cu), Selenyum (Se) mineralleridir. Antioksidan diyet bileşenleri farklı mekanizmalar üzerine etki ederek gebelik dönemindeki oksidatif stresi azaltmada ve buna bağlı gelişebilecek olumsuzlukları önlemede etkilidir (2).

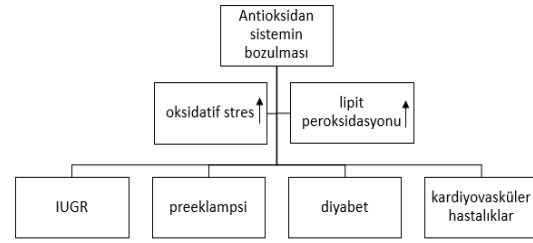
Reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer reaktif bileşikler, kadın üreme sisteminin fizyolojisinde rol oynamaktadır. Reaktif oksijen türlerinin fizyolojik seviyeleri folikülojenez, oosit olgunlaşması, korpus luteum ve uterin fonksiyon, embriyogenez, embriyonik implantasyon ve fetoplazental gelişimdeki çeşitli sinyal iletim yollarının düzenlenmesinde önemlidir (3). Besinlerin içeriğinde doğal olarak bulunan antioksidanlar hücrelerin ROS hasarından korunmasında etkilidir. Hem besinsel hem de enzimatik antioksidanlar, ROS üretimini kontrol etmek için birbirleriyle etkileşime giren sistemlerdir ve böylece oksidatif strese karşı yeterli savunma sağlarlar. Bazı vitamin ve mineraller antioksidan enzim işlevi için gerekli olan aktif bölgenin bir ligandını oluşturur veya enzimlerin düzenlenmesinde kofaktör olarak görev yapar dolayısı ile bu vitamin ve minerallerin yetersizliği, hücrel antioksidan kapasiteyi bozabilir (4).

Enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan bileşenlerin kadınların üreme işlevlerinde ve gebelik sonuçlarında etkili olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir (2, 5). Bu noktada oksidatif stres belirteçlerinin hangi mekanizmalara ne şekilde etki ettiğinin belirlenmesi ve antioksi-

dan belirteçlerin oksidatif hasar ve buna bağlı gebelik bozuklukları riskini tahmin etmek için kullanılabilmesi önemlidir. Bu derleme besinsel antioksidan bileşenlerinin maternal ve fetal sağlığa etkilerini güncel bilgiler ışığında yeniden değerlendirmek amacı ile yazılmıştır.

Oksidatif Stres ve Olumsuz Gebelik Sonuçları

Oksidatif stres plasenta ile ilişkili bozuklukların, özellikle preeklampsi ve IUGR patofizyolojisinde kilit bir rol oynamaktadır. Preeklampsi, oksidatif stres biyobelirteçlerinin artması ile ilişkilidir. Lipit peroksidasyon ürünlerinin seviyesini, arttıran antioksidan aktivitenin bozulması, vasküler endotel hasarına neden olabilmekte ve preeklampsinin klinik semptomlarına yol açabilmektedir (**Şekil 1**), (6).



Şekil 1: Antioksidan sistem bozukluklarının sonuçları

Düşük glutatyon konsantrasyonları ve antioksidan vitamin durumundaki azalma, lipit peroksidasyonunun preeklampsi patogenezinde önemli nedensel faktörlerden biri olduğu hipotezini desteklemektedir (6, 7). Oksidatif stres IUGR'nin oluşmasında etkili olabilmektedir.

Intrauterin büyüme yetersizliği, obezite, hipertansiyon, tip-2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkilendiren bir durum olan metabolik sendrom prevalansı ile ilişkilidir (8). Ek olarak endometriozis, polikistikover sendromu ve tekrarlayan düşükler gibi üreme sistemi patolojileri, enflamatuar sitokinlerin varlığı ve yüksek ROS düzeyleri ile ilişkili olduğunda saptanmıştır (9). Dolayısıyla gebelik boyunca hücreleri ROS hasarından koruyacak antioksidan mekanizmalar oldukça önemlidir.

Bu mekanizmalarda önemli olduğu düşünülen bazı besin öğeleri aşağıda özetlenmiştir:

A Vitamininin Maternal ve Fetal Sağlığa Etkileri

A vitamini üreme sisteminde, görme siklusunda, immün sistemde ve embriyonik gelişimle ilgili hücrel farklılaşmada oldukça etkilidir.

Retinolün antioksidan kapasitesi tekli oksijeni elimine etmeye yetmeyecek kadar güçsüzdür.

Retinol, antioksidan etkisini besinlerde bulunan diğer antioksidan bileşenlerin varlığını koruyarak gerçekleştirir. Bitkisel kaynaklarda bulunan ve A vitamini prekürsörü olarak etki gösteren karotenoidler ise, A vitamininden bağımsız ve çok daha güçlü antioksidanlardır. En fazla A vitamini etkisi gösteren karotenoid β -karotendir (10).

Fetal ve neonatal retinol bağlayıcı protein sentezi, A vitamini gereksinimini sağlamak için yeterli değildir. Dolayısıyla maternal A vitamini alımı fetal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi bakımından çok önemlidir. Gebelik boyunca maternal A vitamini eksikliğinin preterm doğum, düşük neonatal karaciğer A vitamini deposu ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda maternal A vitamini eksikliğinin fetal pankreas adacık hücre oluşumunu etkilediği ileriye dönük pankreasla ilişkili yetersizliklerin görülme olasılığının artacağı bildirilmektedir (11).

Kronik hastalıklardan biri olan diyabet vasküler inflamasyon, oksidatif stres ile ilişkili bir patolojik durumdur. Birçok çalışmada karotenoidlerin diyabet gelişim riskini azalttığına dair sonuçlar elde edilmiş ancak etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda maternal karotenoidlerin tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), monosit-endothel etkileşimini, zar maruziyetini (akış sitometrisi) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülünün (ICAM) toplam ekspresyon seviyelerini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca karotenoidlerin nitrik oksidinin biyoyararlanımını koruyarak TNF- α kaynaklı nükleer faktör kappa-B'nin (NF- κ B) nükleer translokasyonunu azalttığı da belirtilmektedir. Dolayısıyla maternal A vitamininin özellikle serum karotenoidlerinin antioksidan işlevi sebebiyle gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (12, 13). A vitamini ve/veya β -karoten takviyesinin maternal-fetal sağlığa etkisini inceleyen bir metaanalizde, birçok farklı patolojik durum ile A vitamini/ β -karoten takviyesi ilişkisi incelenmiştir. Ancak yalnızca IUGR ve maternal anemi ile anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (14). Bir başka çalışmada ise, gebelikte

maternal serum retinol düzeyi ile bir inflamatuvar belirteç olan C-reaktif protein (CRP) arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (15). Ayrıca maternal A vitamini düzeyinin fetal iskelet sistemi ve bağışıklık sisteminin gelişimi için gerekli olmasının yanında yapılan hayvan çalışmalarında A vitamini eksikliğinin fetüste anorektal malformasyonlara, enterik sinir sistemi malformasyonlarına, fetal oküler patolojilere sebep olabileceğini belirtilmektedir (16). Maternal A vitamini yetersizliği fetüs böbrek fonksiyonları ve gelişimi üzerinde olumsuz etki yapabilmektedir. Bu bulgulara dayanarak A vitamini yetersizliği olan 16 gebe ve 64 sağlıklı gebe ile yürütülen bir çalışmada, yetersizlik yaşayan annelerin bebeklerinde serum retinolün düşük olduğu ayrıca her iki böbreklerinin de olması gerekenden daha küçük ve nefron sayısının daha az olduğu saptanmıştır (17). Preeklampsi gelişimi üzerine A vitamini ve diğer antioksidanların etkili olduğu belirtilmektedir. Bu noktada 2019 yılında 36'sı preeklampsi 79 gebe ile yürütülen bir çalışmada, gebelerin besin tüketimleri değerlendirilmiş ve besinsel antioksidan bileşenleri çalışma grubuna göre kontrol grubunda daha düşük bulunmuştur. C vitamini ve β -karoten düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (18). Dünya Sağlık Örgütü tarafından maternal A vitamini yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunu olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla gebelik boyunca özellikle 2. ve 3. trimesterde A vitamini gereksiniminin karşılanması fetal büyüme ve gelişme başta olmak üzere fetal/maternal mortalite ve morbidite sıklığının azalması için elzemdir (19).

C ve E Vitaminlerinin Maternal ve Fetal Sağlığa Etkileri

C vitamini reaktif oksijen, reaktif azot, reaktif klor türlerinin zararlı etkilerine karşı organizmayı korur. Bunun yanı sıra E vitamininin yenilenmesini sağlayarak antioksidan kapasiteye katkıda bulunur. C vitamininin düşük maternal seviyesinin gebelerde oksidatif stres ile ilişkili olduğu düşünülen preeklampsi prevalansı ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (20).

C ve E vitamininin kombine olarak kullanılmasının etkilerinin incelendiği invitro bir çalışmada, takviyelerin plasental oksidatif stresi azalttığı gözlenmiştir (21). Yapılan bir çalışmada, preeklampsili kadınların düşük serum antioksidan seviyelerine sahip olduğu ve zarar görmüş ilk an-

tioksidan savunma mekanizmasının C vitamini, olduğu saptanmıştır (18). Bir diğer çalışmada 2. ve 3. trimesterdaki 100 gebeye günlük 500 mg C vitamini, 400 IU E vitamini verilmiş; 100 gebe ise kontrol grubu olarak ele alınmış, kontrol grubunda çalışma grubuna göre preeklampsi gelişme riski fazla bulunmuştur. Aynı zamanda çalışma grubunda erken doğum riskinde %46 oranında bir azalma olduğu belirlenmiştir (22).

Farklı bir çalışmada ise, gebeliğin 9 - 16. haftalarında yapılan C vitamini (1000 mg/gün) ve E vitamini (400 IU/gün) takviyelerinin preeklampsi riskini etkilemediği gözlenmiştir (23).

Altmış preeklampsili kadın katılımcıda yalnızca C vitamini takviyesinin maternal oksidatif stres biyobelirteçleri ve preeklampsi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada C vitamini takviyesi oksidatif biyobelirteçleri anlamlı olarak azaltmıştır (24).

Preeklampitik, eklampitik ve normotansif gebelerle yapılan bir çalışmada ise, doğum sırasında umbilikal kord kanı alınmış, preeklampitik ve eklampitik annelerin kord kanında antioksidan enzimlerden olan A, C, E vitamin düzeyleri normotansif annelerden alınanlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (25).

Azalan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi eritrositlerde redoks düzenlenmesini bozmakta ve antioksidan vitaminlerin oksidatif stres riskinden korumasını engellemektedir. Bu bağlamda antioksidanların preeklampsi riskinden koruyucu etki gösteremediği, çalışmalarda çelişkili sonuçların olabileceği düşünülmektedir (26).

Yapılan bir metaanalizde, antioksidanların preeklampsi riskine karşı korumada ve preeklampsi tedavisindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda antioksidanların preeklampsi riski üzerindeki etkilerinin oldukça çelişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çelişkinin çalışma metodolojilerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (27). Nitekim yapılan bir çalışmada da preeklampitik gebelere günlük 1000 mg C vitamini ve 400 IU E vitamini takviyesi yapılmış ancak takviyelerin plasental antioksidan enzim aktivitesi ve lipid peroksidasyon derecesi üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir.

Bu anlamda çalışmaların yetersiz olduğu C ve E vitamininin gebelik boyunca gereksinim kadar alınması gerektiği, rutin takviye olarak önerilmemesi gerektiği bildirilmektedir (27 - 30).

Intrauterin büyüme yetersizliği ile gebelik döneminde antioksidan bileşen tüketimi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma 180 gebe ile yürütülmüştür. Yüz elli gebe IUGR, 30 gebe ise sağlıklı gebe olarak ayrılmıştır. Sonuçta IUGR'li gebe grubunda C vitamini serum konsantrasyonu $0,54 \pm 0,15$ mg/dL iken, normal sağlıklı gebelerin grubunda $0,91 \pm 0,23$ mg/dL serum E vitamini düzeyi normal sağlıklı gebe kadınlarda $1,22 \pm 0,35$ mg/dL; IUGR gebe kadın grubunda ise $0,65 \pm 0,24$ mg/dL olarak bulunmuştur. Elde edilen bulgulara göre serum C ve E vitamini seviyelerinin IUGR ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (31). Yapılan çalışmalarda IUGR'de oksidatif strese katkıda bulunan mitokondriyal disfonksiyon olduğu ancak oksidatif strese ne ölçüde katkıda bulunduğu ve antioksidanların tedavideki etkinliği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır; dolayısıyla daha fazla sayıda insan çalışmasına ihtiyaç bulunmaktadır (29, 30).

Çinkonun Maternal ve Fetal Sağlığa Etkileri

Maternal çinko durumu ile gebeliğin hipertansif bozuklukları, bebek doğum ağırlığı, preterm doğum ve GDM gibi gebelik komplikasyonları arasındaki bağlantıyı araştıran bir metaanalizde, maternal diyet çinko alımı ile bebek doğum ağırlığı ve şiddetli preeklampsi gelişimi arasında bir ilişki olabileceği görülmüştür (32). Ayrıca postnatal depresyonun da oksidatif stres ile ilişkisi göz önüne alındığında çinkonun bu etkiyi düzeltebileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda takviye edilen çinkonun postnatal depresyon üzerinde etkili olmadığı gözlenmiştir (33). Yapılan bir çalışmada, GDM'li 60 gebe iki ayrı gruba randomize edilmiştir. Çalışma grubuna altı hafta boyunca magnezyum-çinko-kalsiyum'den oluşan takviye uygulanmış diğer grup plasebo takviye almıştır.

Çalışma sonucunda takviye alan grupta C-reaktif protein ve malondialdehit seviyelerinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (34). Yapılan diğer bir çalışmada ise, çocukluk çağı astımı ile annenin

gebelik sırasındaki besinsel antioksidan alımları değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 7 - 9 yaş çocukluk astımı ile annenin gebelik sırasındaki çinko alımı arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (35).

Çinko, fetal büyüme ve gelişme için önemli bir mineraldir. Çinkonun fetüsün büyümesi için önemi, plasentanın içinden çinkonun fetal dolaşıma aktif olarak taşınması ile gösterilmekte ve maternal dolaşıma göre daha yüksek kordon kanı konsantrasyonları ile sonuçlanmaktadır.

Embriyogenez sırasında yetersiz miktardaki çinko, tüm organların son fenotipini etkileyebilmektedir. Gebelik sırasında maternal çinko yetersizliğinin, fetal büyümeyi etkileyebileceği ve gebelik sırasında yeterli çinko takviyesinin, erken doğum riskini azaltabileceği düşünülmektedir (36). Maternal çinko takviyesinin infant mortalitesine etkisinin incelendiği bir çalışmada, maternal çinko takviyesinin yenidoğan bağışıklık sistemini etkilediği ve mortaliteyi anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir (37). Fetal büyüme ve gelişmenin yanı sıra çinkonun malformasyon gelişimi üzerinde de etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada fetal sinir sistemi malformasyonu olan yenidoğanlardan alınan kord kanında, çinko ve bakırın anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir (38).

Bakırın Maternal ve Fetal Sağlığa Etkileri

Embriyonik ve fetal gelişim sırasındaki bakır eksikliği çok sayıda yapısal ve biyokimyasal anormallikle sonuçlanabilmektedir. Çünkü fetüs tamamen maternal bakır kaynağına bağlıdır.

Gebelikte artmış bakır miktarının tipik olarak hormonal değişikliklerin neden olduğu azalmış biliyer bakır atılımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (39). Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, içme suyundaki düşük bakır miktarı ile nöral tüp defektlerinin ortaya çıkması arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni, bakırın birincil eksikliğinin insanlarda anomalilere neden olabileceğidir.

Bir çalışmada, gebe kadınlarda düşük serum bakır konsantrasyonlarının anensefali riski artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Bakırın yetersizliği kadar toksik dozda alımının da konjenital malformasyonlara yol açabilmektedir.

Bu noktada yapılan bir çalışmada nöral tüp defekti (NTD) geçirmiş bebeklerin kan örnekleri ile sağlıklı bebeklerin kan örnekleri karşılaştırılmış ve NTD'li bebeklerin kanlarında Zn ve Se'un anlamlı derecede düşük, Cu'nun ise anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (41). Gebelikte antioksidan diyet bileşenlerinin alınması ile yenidoğan astım gelişimi arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, astım belirtilerini anlamlı derecede azalmasının yalnızca C vitamini ve Cu alımıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (42).

Selenyumun Maternal ve Fetal Sağlığa Etkileri

Maternal selenyum eksikliği gebelik komplikasyonlarına, düşüklere ve fetüsün sinir ve bağışıklık sistemlerinin zarar görmesine neden olabilmektedir. Gebeliğin erken döneminde serumda düşük selenyum konsantrasyonunun yenidoğanın düşük doğum ağırlığının bir göstergesi olduğu kanıtlanmıştır (43).

Selenyum takviyesinin maternal toplam antioksidan kapasitesi, kan glikozu ve oksidatif belirteçler üzerine etkilerinin incelendiği randomize kontrollü bir çalışmada, bir gruba 10 hafta boyunca 100 mcg/gün selenyum tableti bir gruba ise plasebo tablet verilmiştir. Sonuç olarak selenyum takviyesi alan grupta maternal glisemik kontrolün iyileştiği, toplam antioksidan kapasitenin arttığı gözlenmiştir (44). Bir başka çalışmada, gebelik boyunca tüketilen antioksidan bileşenler ile hipertansif bozukluklar arasındaki ilişki incelenmiş, serum çinko ve selenyum alımı ile hipertansif bozukluklar arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur. Bu durumun azalmış antioksidan alımı ile artmış lipit peroksidasyonu ve bozulmuş endotel fonksiyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (45). Benzer şekilde gebeliğin 10 - 14. haftalarında olan ve gebelik hipertansiyonu teşhisi alan 121 gebe ile 363 sağlıklı gebenin serum Se konsantrasyonları incelenmiş ve çalışma grubundaki gebelerde, serum Se konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (46).

Gebelikte selenyum takviyesi ile ilgili yapılmış bir sistematik derlemede, Se takviyesinin maternal ve fetal sağlık üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmaların olduğunu ancak profilaktik amaçlı verilen selenyumun herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Bu konuda insan çalışmalarının yetersiz olduğu ve gebelik boyunca gereksinim kadar selenyumun alınmasının doğru olacağı bildirilmektedir (47).

SONUÇ

Gebelik döneminde maternal sağlığın korunması, fetal büyüme ve gelişimin sağlanması için mikro besin ögesi gereksinimi artmaktadır.

Vitaminler ve mineraller vücutta birçok fonksiyona etki edebilen maternal ve fetal sağlık için önemli besin öğeleridir. Yetersizliklerinde ciddi maternal komplikasyonlara, fetal büyüme ve gelişmede aksaklıklara, fetal/neonatal komplikasyonlara ve vücutta birçok sistemde bozukluklara neden olabilmektedir.

Gebelik döneminde besinsel antioksidan bileşenlerine olan gereksinimlerin karşılanması antioksidan savunma sisteminin tam ve etkili çalışabilmesi, oksidatif strese karşı savunmayı sağlamak açısından önemlidir. Bu nedenle gebeliğin başlangıcından itibaren yeterli ve dengeli beslenmenin, mikro besin öğelerinin gereksinim kadar alınmasının maternal ve fetal sağlık için elzem olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lipton LR, Brunst KJ, Kannan S, et al. Associations among prenatal stress, maternal antioxidant intakes in pregnancy, and child temperament at age 30 months. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 2017;8(6): 638-648.
2. Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric Medicine* 2016;9(3): 113-116.
3. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1375-403.
4. Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses* 2006;66: 38-44.
5. Birben E, Şahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 9-19.
6. Taravati A, Tohidi F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;57(6):779-790.

7. Krishna Mohan S, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy induced hypertension. *Indian J Physiol* 2007;51: 284-8.
8. Valsamakis G, Kanaka-Gantenbein C, Malamitsi-Puchner A, Mastorakos G. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092:138-47.
9. Iborra A, Palacio JR, Martinez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman. *Chem Immunol Allergy* 2005;88: 150-62.
10. Napoli JL. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *Biochim. Biophys* 2012;1821: 152-167.
11. Chien C, Lee Y, Cho HS, et al. Maternal vitamin A deficiency during pregnancy affects vascularized islet development. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2016;36: 51-59.
12. Lira LQ, Dimenstein R. Vitamin A and gestational diabetes. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56: 355-359.
13. Ucci M, Di Tomo P, Tritschler F, et al. A. Anti-inflammatory Role of Carotenoids in Endothelial Cells Derived from Umbilical Cord of Women Affected by Gestational Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019:1-11.
14. Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and Carotenoids During Pregnancy and Maternal, Neonatal and Infant Health Outcomes: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric and Perinatal Epidemiology* 2012; 26: 36-54.
15. Bastos Maia S, Rolland Souza A, Costa Caminha M, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review *Nutrients* 2019;11(3): 681.
16. Huang Y, Zheng S. The effect of vitamin A deficiency during pregnancy on anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 2011;46: 1400-1405.
17. El-Khashab EK, Hamdy AM, Maher KM, Fouad MA, Abbas GZ. Effect of maternal vitamin A deficiency during pregnancy on neonatal kidney size. *J Perinat Med* 2013;41: 199-203.
18. Yusuf H, Subih HS, Obeidat BS, Sharkas G. Associations between macro and micronutrients and antioxidants intakes with preeclampsia, results from a case-control study in Jordanian pregnant women. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2019; 29(5): 458-466.
19. World Health Organization (WHO). Guideline: Vitamin A Supplementation in Pregnant Women; World Health Organization 2011.
20. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamins in Preeclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1145-54.

- 21.** Mezouar D, Merzouk H, Merzouk AS, Merzouk SA, Belarbi B, Narce M. In vitro effects of vitamins C and E, n-3 and n-6 PUFA and n-9 MUFA on placental cell function and redox status in type 1 diabetic pregnant women. *Placenta* 2016;42:114-121.
- 22.** Cardoso PM, Surve S. The Effect of Vitamin E and Vitamin C on the Prevention of Preeclampsia and Newborn Outcome: A Case Control Study. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2016; 66(1):271–278.
- 23.** Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med* 2010;362:1282-91.
- 24.** Mujavar JR, Patel SS. Circulating biomarkers of oxidative stress in preeclampsia and efficacy of antioxidant Vitamin C supp. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences* 2016;7(1):1498-1506.
- 25.** Negi R, Pande D, Karki K, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in preeclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chemico-Biological Interactions* 2014;208:77–83.
- 26.** Afzhal-Ahmed I, Mann CE, Shennan AH, Poston L, Naftalin RI. Preeclampsia inactivates glucose-6-phosphatodehydrogenase and impairs the redox status of erythrocytes and fetal endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2007;42:1781-90.
- 27.** Tenório MB, Ferreira RC, Moura FA, Bueno NB, Goulart MOF, Oliveira ACM. Oral antioxidant therapy for prevention and treatment of preeclampsia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2018;28(9):865–876.
- 28.** Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;9: CD004069.
- 29.** Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;(9):CD004072.
- 30.** Johnston PC, Mccance DR, Holmes VA, Young IS, McGinty A. Placental antioxidant enzyme status and lipid peroxidation in pregnant women with type 1 diabetes: The effect of vitamin C and E supplementation. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016;30(1):109–114.
- 31.** Gadhok AK, Sharma TK, Sinha M, et al. Natural antioxidant vitamins status in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clinical Laboratory* 2017;63(5):941-945.
- 32.** Rebecca L, Jessica W, Grieger A, Bianco-Miotto T, Claire T. Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Nutrients* 2016;8: 641-645.
- 33.** Fard FE, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizade Charandabisi S, Farshbaf-Khalli A, Javadzadeh Y, Asgharian H. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. *Women & Health* 2017;57(9):1115–1128.
- 34.** Jamilian M, Mirhosseini N, Eslahi M, et al. The effects of magnesium-zinc-calcium vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2019;19(1):107.
- 35.** Bédard A, Northstone K, Holloway JW, Henderson AI, Shaheen SO. Maternal dietary antioxidant intake in pregnancy and childhood respiratory and atopic outcomes: birth cohort study. *European Respiratory Journal* 2018;1800507.
- 36.** Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, et al. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients* 2015;7(12): 10427-10446.
- 37.** Wieringa FT, Dijkhuizen MA, Van Der Meer JWM. Maternal micronutrient supplementation with zinc and β-carotene affects morbidity and immune function of infants during the first 6 months of life. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010; 64(10):1072-1079.
- 38.** Cim N, Tolunay HE, Boza B, et al. Is there any association between fetal nervous system anomalies and heavy metal-trace element levels amniotic fluid? *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2018;45(4): 555-557.
- 39.** Abbas AM. Evaluating the effects of copper supplement during pregnancy on premature rupture of membranes and pregnancy outcome: some statistical issues. *Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine* 2019;32(16):2777.
- 40.** O'Brien KO, Zavalta N, Caulfield LE, Wen J, Abrams SA. Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *J Nutr* 2000;130: 2251-2255.
- 41.** Demir N, Basaranoglu M, Huyut Z, et al. The relationship between mother and infant plasma trace element and heavy metal levels and the risk of neural tube defect in infants. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med* 2019:1–8.
- 42.** West C, Dunstan J, McCarthy S, et al. Association between Maternal Antioxidant Intakes in Pregnancy and Infant Allergic Outcomes *Nutrients* 2012;4(11):1747-1758.
- 43.** Escobar GM, Obregón MJ, Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2): 225–48.
- 44.** Mesdaghinia E, Rahavi A, Bahmani F, Sharifi N, Asemi Z. Clinical and Metabolic Response to Selenium Supplementation in Pregnant Women at Risk for Intrauterine Growth Restriction: Randomized Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological Trace Element Research* 2016;178 (1):14-21.

45. Wang Z, Wang C, Qiu J, et al. The Association between Dietary Vitamin C/E and Gestational Hypertensive Disorder: A Case Control Study. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 2018;64(6): 454-465.

46. Lewandowska M, Sajdak S, Lubiński J. Serum Selenium Level in Early Healthy Pregnancy as a Risk Marker of Pregnancy Induced Hypertension. *Nutrients* 2019;11(5): 1028.

47. Bergamaschi DP, Mariath AB, Abbade JF, Grillo LP, Diniz CS, Hinnig PF. Selenium supplementation during pregnancy for improving maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;3: CD009673 .