

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Harran University School of Medicine



e-ISSN 1309-4025
ISSN 1304-9623

Cilt 18 Sayı 1 2021
Vol. Issue

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

EDİTÖR

Editor-in- Chief

Prof. Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER

Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Doç. Dr. Zülkif TANRIVERDİ

Doç. Dr. Eyyüp Sabri PELİT

Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN

Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT

Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ

Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

Citation Abbreviation: J Harran Univ Med Fac

Yılda üç kez yayınlanır / Published three times a year



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

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

SAHİBİ / OWNER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi adına
DEKAN / DEAN
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ

ISSN 1304-9623
e- ISSN 1309-4025

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

BAŞ EDİTÖR / Editor-in-Chief

Prof.Dr. Mustafa DENİZ

EDİTÖRLER / Editors

Prof. Dr. Fuat DİLMEÇ
Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Doç. Dr. Mahmut Alp KARAHAN
Doç.Dr. Zülkif TANRIVERDİ
Doç.Dr. Eyyüp Sabri PELİT
Dr. Öğr. Üyesi Evren BÜYÜKFIRAT
Dr. Öğr. Üyesi Halil KAZANASMAZ
Dr. Öğr. Üyesi Serdar BABACAN

YAYIN KURULU

Prof.Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT – İstanbul
Prof.Dr. Akın İŞCAN – İstanbul
Prof.Dr. Ali AKYÜZ – İstanbul
Prof.Dr. Ali Kudret ADILOĞLU - Zonguldak
Prof.Dr. Ali UZUNKOY - Şanlıurfa
Prof.Dr. Cemil SERT - Şanlıurfa
Prof.Dr. Ercan YENİ - Ankara
Prof.Dr. Fadile Yıldız ZEYREK - Şanlıurfa
Prof.Dr. Funda DOĞRUMAN AL - Ankara
Prof.Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ - Zonguldak
Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ - Kahramanmaraş
Prof.Dr. Hakan PARLAKPINAR – Malatya
Prof.Dr. Haktan KARAMAN – Diyarbakır
Prof.Dr. Halil ÇİFTÇİ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Halit ÖĞÜZ - İstanbul
Prof.Dr. Handan BİRBİÇER- Mersin
Prof.Dr. İbrahim Can KÜRKCÜOĞLU - Şanlıurfa
Prof.Dr. İbrahim KORUK - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Akif ALTAY - Şanlıurfa
Prof.Dr. M. Emin GÜLDÜR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Mehmet BAYRAKTAR - Şanlıurfa
Prof.Dr. Necati YENİCE - Şanlıurfa
Prof.Dr. Oktay BELHAN - Elazığ
Prof.Dr. Osman AYNACI - Trabzon
Prof.Dr. Özcan EREL – Ankara
Prof.Dr. Recep DEMİRBAĞ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Süleyman GANIDAĞLI - Gaziantep

Prof.Dr. Tevfik SABUNCU - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zehra YILMAZ - Şanlıurfa
Prof.Dr. Zeynep BAYSAL YILDIRIM – Diyarbakır
Prof..Dr. Halit AKBAŞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Abdurrahim DUSAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ahmet ÇELİK - Mersin
Doç.Dr. Elif ÖĞÜZ - İstanbul
Doç.Dr. Hamza KARABAĞ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet Emin BOLEKEN - Şanlıurfa
Doç.Dr. Meryem AKPOLAT FERAT-Zonguldak
Doç.Dr. Mustafa SEVER - Ankara
Doç.Dr. Neşe Gül HİLALİ - Şanlıurfa
Doç.Dr. Nuray ALTAY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Zehra Safi ÖZ - Zonguldak
Doç.Dr. İsmail KOYUNCU – Şanlıurfa
Doç.Dr. Mehmet ASOĞLU - Şanlıurfa
Doç.Dr. Mustafa AKSOY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Halil AY - Şanlıurfa
Doç.Dr. Ataman GÖNEL – Şanlıurfa
Doç.Dr. Zafer Hasan Ali SAK - Şanlıurfa
Doç.Dr. Üyesi Ayhan SAĞLIK - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Aysel İmge USLU – Gaziantep
Dr.Öğr.Üyesi Dursun ÇADIRCI - Şanlıurfa
Dr.Öğr.Üyesi Serap SATTIŞ - Şanlıurfa

DERGİ YAZIŞMA ADRESİ / CONTACT

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Mardin Yolu 22 Km. Osmanbey Kampüsü Haliliye/ ŞANLIURFA

Tel: 0.414.318 30 31, Fax:0.414.318 31 92

e-mail: tipdergisi@harran.edu.tr

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

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

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

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

ULAKBİM TR Dizin, Türkiye Atf Dizini

Yazarlara Açıklama

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

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

YAZIM KURALLARI

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

Tüm yazılar

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

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

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

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

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

**Herhangi bir limit uygulanmamaktadır

YAZILARIN HAZIRLANMASI

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

Yazılar sisteme 2 dosya halinde yüklenmelidir.

1 – KAPAK SAYFASI

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

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

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

2- TAM METİN

Değerlendirme sürecinde hakemler tarafından incelenecek olan tam metinler tek bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tam metin dosyası aşağıda belirtilen kısımlardan oluşturulmalı ve bu sıraya göre düzenlenmelidir. Tablo ve şekiller tam metin dosyasına kaynaklardan sonra aşağıda belirtilen şekilde eklenmeli, ayrı bir dosya olarak yüklenmemelidir.

a) Özetler

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

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

Olgu sunumları yazılarında bu bölümlere gerek yoktur.

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

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

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

Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır.

b) Makale

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

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak bilgilere yer verilir.

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

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber verilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

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

c) Kaynaklar

Kaynaklar iki satır aralıklı olarak yazılmalıdır. Kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”; ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1-3) gibi]. Kaynak olarak dergi kullanılıyorsa: yıl, cilt, sayı, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynak olarak kitap kullanılıyorsa: sadece yıl, başlangıç ve bitiş sayfaları verilir. Kaynaklarda yazarların soyadları ile adlarının baş harfleri yazılmalıdır. Kaynaklarda yazar sayısı 6 dan fazla ise ilk 6 yazarın ismi yazılır ve sonrasındaki yazarların isimleri yerine İngilizce kaynaklarda “et al.” , Türkçe kaynaklarda “ve ark.” yazılır. Dergi isimleri Index Medicus’a göre kısaltılmalıdır. Kaynak yazılma şekli aşağıdaki örnekler gibi olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayınlanmamış yazılar kaynak olarak gösterilmemelidir. Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

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

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

Öztürk İA, Ertürk C, Bilge A, Altay MA, Altay N, Işkan UE. Tibia Kırıklarında Cerrahi Tedavi Yöntemlerinin Kompartman Basıncına Etkisi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2017;14(3):160-70.

Ek sayı (Supplement);

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

Henüz yayınlanmamış online makale;

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

Kitaplar;

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

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

Kitaptan Bölüm;

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

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

İnternet makalesi

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

Web sitesi;

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

Tez;

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

d) Açıklamalar

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

e) Tablolar

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

f) Şekil ve Resimler

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

Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir.

YAYIN ETİĞİNE UYUM

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

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

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

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

HAKEM RAPORU SONRASINDA DEĞERLENDİRME

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

SON KONTROL

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

Yazım Kurallarına uymayan ve iThenticate programıyla yapılan incelemede benzerlik oranı %25 üzerinde olan makaleler değerlendirmeye alınmadan red edilecektir.

Instructions to Authors

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

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

WRITING INSTRUCTIONS

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

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

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

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

* except abstract, table, figure and legends

** no limitation

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Title Page

Title of the a r t i c l e should not exceed 100 character s in ori g i n a l articles and 80

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

characters in case reports. Title should be written both in English and Turkish. The first and last names for all contributors designated as author should be written clearly. Apart from multidisciplinary studies, number of authors should not be more than 8 in original articles, 6 in case reports, 2 in letters to editor. Subsequently, address of the institution where the study was performed should be written clearly. If the study was previously presented in any scientific meeting, name and date (as day-month-year) of the organization should be written. The name and mailing address of the corresponding author, accompanied by telephone and fax numbers, and e-mail should be written at the bottom of title page.

Abstracts

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

Text

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

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

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

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

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

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

References

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

Journal references:

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

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

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

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

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

Tables

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

Figures and Illustrations

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

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

ETHICAL CONSIDERATIONS

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

REVISION AFTER REFEREE REPORT

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

FINAL CHECKING

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

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

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu

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

Makale Adı

Makale Numarası:

Bu form ile yazar(lar) bildirir ki:

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

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

Journal of Harran University Medical Faculty

Copyright transfer and conflict of interest statement

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

Article Title

Manuscript Number:

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

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

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

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



Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Journal of Harran University Medical Faculty

İçindekiler / Index

Cilt 18 Sayı 1 Yıl 2021
Vol. Issue Year

Araştırma Makalesi / Research Article

1. Koroner Arter Ektazisinde İnflamasyon Parametrelerinin Obstrüksiyonla İlişkisi
The Relationship of Inflammation Parameters with Obstruction in Coronary Artery Ectasia
Sayfa/Page; 1-7
İdris Buğra ÇERİK, Ferhat DİNDAŞ, Sefa Erdi ÖMÜR, Mustafa YENERÇAĞ
2. Komplikasyonlar Açısından Minimal İnvaziv Onarım Pektus Karinatum İçin Hangi Dönem Seçilmeli?
Which Period Should Be Chosen for Minimal Invasive Repair of Pectus Carinatum in Terms of Complications?
Sayfa/Page; 8-11
Murat AKKUŞ, Tuba APAYDIN
3. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Aksiyel Spondiloartrit Hastalarının Klinik Özellikleri, Prognostik Faktörler ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi
Evaluation of Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Responses of Patients with Axial Spondyloarthritis in Southeastern Anatolia
Sayfa/Page; 12-17
Orhan ZENGİN, Necmi EŞİYOK, İbrahim Halil TÜRKBEYLER
4. Pediatrik Ürolitiazis Tedavisinde Beden Dışı Şok Dalga Litotripsi (ESWL) Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi
The Results of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) in Pediatric Urolithiasis Treatment: A Single Center Experience
Sayfa/Page; 18-23
İsmail YAĞMUR, Mehmet DEMİR, Bülent KATI, İbrahim Halil ALBAYRAK, Mehmet Kenan EROL, Halil ÇİFTÇİ
5. Akut İskemik İnme İçin Mekanik Trombektomi Sonrası Klinik Sonuçlarla Tam Kan Viskozitesinin İlişkisi
The Association of Whole Blood Viscosity with Clinical Outcomes After Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke
Sayfa/Page; 24-28
Mustafa YENERÇAĞ, Çetin Kürşad AKPINAR, Uğur ARSLAN, Erdem GÜRKAŞ
6. Sağlık Profesyonelleri Covid-19 Aşı Uygulamaları Hakkında Ne Düşünüyor: Bir Üniversite Örneği
What Do Health Care Professionals Think About Covid-19 Vaccine Applications: A University Example
Sayfa/Page; 29-34
Şerif KURTULUŞ, Remziye CAN
7. Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
Evaluation of Clinical Features and Treatment Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Single Center Experience
Sayfa/Page; 35-39
Mesut GÖÇER, Erdal KURTOĞLU
8. Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri İle Kanserde Mitokondriyal DNA Analizi
Mitochondrial DNA Analysis by Next Generation Sequencing Technologies in Cancer
Sayfa/Page; 40-44
Şirin KILIÇTURGAY YÜKSEL, Cemaliye BOYLU AKYERLİ
9. İki Santimetreden Küçük İzole Böbrek Pelvis Taşlarında Semirigid ve Fleksibl Üreteroskopi Sonuçlarının Karşılaştırması
Comparison of Semirigid and Flexible Ureteroscopy Results in Isolated Kidney Pelvis Stones Smaller than Two Centimeters
Sayfa/Page; 45-49
Osman BARUT, Sefa RESİM

10. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastaların ve Mevsimsel Dağılımının Analizi
Analysis of Non-variceal Upper Gastrointestinal Hemorrhagic Patients and Seasonal Distribution
Sayfa/Page; 50-53
Mehmet Önder EKMEK, Ahmet UYANIKOĞLU, Savaş Cumali EFE, Necati YENİCE
11. Enamel Matris Türevinin (Emdogain®) Dental İmplant Osseointegrasyonu Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi
Evaluation of the Effects of the Enamel Matrix Derivative (Emdogain®) on Dental Implant Osseointegration
Sayfa/Page; 54-58
Alihan BOZOĞLAN, Mehmet GÜL, Serkan DÜNDAR
12. Yetişkinde Morgagni Hernilerinin Cerrahi Sonuçları
Surgical Results of Morgagni Hernias in Adults
Sayfa/Page; 59-63
Kemal Barış SARICI, Abuzer DİRİCAN, Mehmet Zeki ÖĞÜT, Mustafa ATEŞ
13. Akomodasyon Amplitüdü ve Ön Segment Parametrelerinde Ramazan Orucu Sırasındaki Diüurnal Değişimler Genlerinin Transkripsiyon Aşamasında Anlatımlarının Araştırılması
Diurnal Changes in Accommodation Amplitude and Anterior Segment Parameters During Ramadan Fasting
Sayfa/Page; 64-68
Atılım Armağan DEMİRTAŞ, Mine KARAHAN, Seyfettin ERDEM
14. Türkiye’de Dört Büyük İlde Kamu Hastaneleri Tıbbi Laboratuvar Verilerinin Durumu
Status of Medical Laboratory Data in the Big Four Provinces in Turkey
Sayfa/Page; 69-74
Murat ÇAĞLAYAN
15. Migren Hastalığının Patogenezinde Oksidatif Stres, Damar Fizyopatolojisini Etkileyen Faktörler ve Enflamasyonun Rolü
Role of oxidative stress, factors affecting vascular physiopathology and inflammation in the pathogenesis of migraine disease
Sayfa/Page; 75-81
Eray Metin GÜLER, Ülker Anadol KELLEÇİ, Hayriye Gul POLAT, Ahmet KILINÇ, A. Destina YALÇIN, A. Süha YALÇIN
16. Endovasküler Akut İskemik İnme Tedavisi: İlk 100 Vakanın Analizi
Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment: Analysis of the First 100 Cases
Sayfa/Page; 82-87
Özcan KOCATÜRK, Mehtap KOCATÜRK
17. Kanserli Hastalara Bakım Veren Bireylerin Bakım Yükü, Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi
The Investigation of Caregiving Burden and Life Quality of Caregivers Who Care for Cancered Patients
Sayfa/Page; 88-94
Sibel CEYLAN GÜR, Fatma ERSİN
18. Tetrazolyum İndirgemesine Dayalı MTT Testinin Hücresel Görsel Analizleri
Cellular Imaging Analysis of MTT Assay Based on Tetrazolium Reduction
Sayfa/Page; 95-99
Mustafa Ünal BOYRAZ, Bestoon SHEKHANY, Faruk SÜZERGÖZ
19. Helikobakter Pylori Birinci Basamak Tedavisi Alan Hastalarda Üç Farklı Tedavi Rejiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi
Evaluation of the Effectiveness of Three Different Treatment Regimens in Patients Receiving Helicobacter Pylori First-Line Therapy
Sayfa/Page; 100-103
Nazım EKİN, Berat EBİK, Ferhat BACAĞSIZ
20. Yoğun Bakım Ünitelerimizde Perkütan Yöntemle Açılan Trakeostomi Deneyimlerimiz; Retrospektif Analiz
Our Percutaneous Tracheostomy Experience in Our Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis
Sayfa/Page; 104-108
Ahmet ATLAS, Nuray ALTAY
21. İnflamatuar Barsak Hastalığında Adalimumab Tedavisinin Demir Parametreleri ve Anemi Üzerindeki Etkileri
Effects of Adalimumab Treatment on Iron Parameters and Anemia in Inflammatory Bowel Disease
Sayfa/Page; 109-114
Nimet YILMAZ

22. Behçet Hastalarında Paterji Testi
Pathergy Test in Behçet's Disease
Sayfa/Page; 115-120
Yunus DURMAZ
23. Acil Servise Başvuran ve İzole El Yaralanması Olan Hastaların Retrospektif Analizi
Retrospective Analysis of Patients with Isolated Hand Injuries Admitted to the Emergency Department
Sayfa/Page; 121-125
Ahmet ÇAĞLAR, İlker KAÇER, Mehmet Ali ERYAZĞAN
24. Vajinal Doğumda Prepartum ve Erken Postpartum Dönem İçin Şok İndeks Referans Değerlerinin Belirlenmesi: Prospektif, Kesitsel Çalışma
Determination of Shock Index Reference Values for Prepartum and Early Postpartum Period in Vaginal Delivery: A Prospective, Cross-sectional Study
Sayfa/Page; 126-131
İhsan BAĞLI, İbrahim ANDAN
25. Surrenal Kitle Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları; Tek Merkez Deneyimi
Clinical, Laboratory and Radiological Findings of Patients with Surrenal Mass; Single Center Experience
Sayfa/Page; 132-137
Suzan TABUR, Sadettin ÖZTÜRK, Onur AĞCABAY, Ersin AKARSU, Mustafa ARAZ
26. Sınav Stresinde Değişen Otonomik Fonksiyonlar: Kardiyovasküler-Pulmoner Etkileşimler
Altered Autonomic Functions in Exam Stress: Cardiovascular-Pulmonary Interactions
Sayfa/Page; 138-144
Seyhan TAŞKIN
27. Keratokonuslu Çocuklarda Korneal Çapraz Bağlama Tedavisinin Güvenilirlik ve Etkinliği
Safety and Efficacy of Corneal Crosslinking Treatment in Children with Keratoconus Biotype: Case Series
Sayfa/Page; 145-148
Deniz ÖZARSLAN ÖZCAN, Sait Coşkun ÖZCAN
28. Hipotiroidi Hastalarında Yeni Antropometrik Ölçümler
The New Anthropometric Measures in Patients With Hypothyroidism
Sayfa/Page; 149-154
Gülsüm GÖNÜLALAN, Yusuf TANRIKULU
29. Scheimpflug-Placido Disk Topografi ile Sağlıklı ve Sistemik Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Fakoemülsifikasyon Öncesi ve Sonrası Pupil Çapının Değerlendirilmesi
Evaluation of Pupil Diameter Before and After Phacoemulsification in Healthy and Systemic Arterial Hypertension Patients with Scheimpflug-Placido Disc Topography
Sayfa/Page; 155-158
Yakup GÜNEŞ , Ali ŞİMŞEK, Müslüm TOPTAN

Olgu sunumu / Case Report

1. Üç Testis Şikâyeti ile Gelen Hastada Paratestiküler Mikst Fibrosarkom
Paratesticular Mixed Fibrosarcoma in a Patient Coming with Three Testicles
Sayfa/Page: 159-161
Eser ÖRDEK, İbrahim Halil ALBAYRAK, Bülent KATI, Halil ÇİFTÇİ
2. Bilateral Temporal Kemik Fraktürüne Bağlı Sensörinöral İşitme Kaybı: Olgu Sunumu
Sensorineural Hearing Loss Due to Bilateral Temporal Bone Fracture: Case Report
Sayfa/Page: 162-164
İsmail İYENEN , Servet ERDEMES , Ali AKBAŞ , Müslüm AYRAL , Mustafa ÇOBAN

The Relationship of Inflammation Parameters with Obstruction in Coronary Artery Ectasia

Koroner Arter Ektazisinde İnflamasyon Parametrelerinin Obstrüksiyonla İlişkisi

İdris Buğra ÇERİK¹, Ferhat DİNDAŞ¹, Sefa Erdi ÖMÜR¹, Mustafa YENERÇAĞ²

¹ Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, TURKEY

² Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Ordu University, Ordu, TURKEY

Abstract

Background: Coronary artery ectasia (CAE) is a coronary artery disease that can progress in a wide clinical spectrum, from asymptomatic cases to stable angina pectoris or acute coronary syndrome. CAE can present with an acute coronary syndrome without an obstructive lesion. Although many studies comparing isolated CAE with normal coronary arteries and coronary artery disease, CAE patients with obstructive type lesions (obstructive CAE) have never been evaluated. In this study, we aimed to compare obstructive CAE patients and isolated CAE patients in terms of various inflammatory parameters.

Materials and Methods: A total of 190 patients were enrolled, including 95 obstructive CAE patients and 95 age and sex-matched isolated CAE patients. All participants were evaluated in the study consisted of patients admitted to the emergency department and diagnosed with NSTEMI-ACS. Systemic inflammatory parameters such as Platelet/lymphocyte ratio (PLR), Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Monocyte/HDL ratio, CRP and sedimentation of the patients, were compared between two groups.

Results: CRP value was found significantly higher in obstructive CAE, compared to isolated CAE [5.5 (3.0-9.0) mg/L, 4.0 (3.0-6.0) mg/L (P=0.003) respectively]. PLR value was found significantly higher in obstructive CAE compared to isolated CAE [143±76, 120±45 (p=0.015) respectively]. In multivariable logistic regression analysis, only CRP was an independent predictor of obstruction in CAE [OR:1.075 (1.011-1.142), p=0.021].

Conclusions: To the best of our knowledge, this study is the first to evaluate the effects of obstructive lesions on inflammatory parameters in patients with CAE presenting with acute coronary syndrome. We have shown that systemic inflammation is increased in the presence of obstructive coronary artery disease in CAE patients.

Key Words: Coronary artery ectasia, Myocardial infarction, Inflammation, CRP

ÖZ.

Amaç: Koroner arter ektazisi (CAE), asemptomatik vakalardan, stabil anjina pectoris ve hatta akut koroner sendroma kadar geniş bir klinik spektrumda karşımıza çıkabilen bir koroner arter hastalığıdır. CAE, tıkalı bir lezyon olmaksızın akut koroner sendromla ortaya çıkabilir. İzole CAE'yi normal koroner arterler ve koroner arter hastalığı ile kıyaslayan birçok çalışma olmasına rağmen obstrüktif tipte lezyonu olan CAE hastaları (obstrüktif CAE) daha önce hiç değerlendirilmeye alınmamıştır. Biz bu çalışmada obstrüktif CAE hastaları ile izole CAE hastalarını çeşitli inflamatuvar parametreler açısından kıyaslamayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 95 obstrüktif CAE hastası ve 95 yaş ve cinsiyet uyumlu izole CAE hastası dahil olmak üzere toplam 190 hasta dahil edildi. Çalışmada tüm katılımcılar acil servise başvuran ve NSTEMI-ACS tanısı alan hastalardan oluşturuldu. İki grup arasında Platelet/lenfosit oranı (PLR), Nötrofil/lenfosit oranı (NLR), Monosit / HDL oranı, CRP ve sedimantasyon gibi sistemik inflamatuvar parametreler karşılaştırıldı.

Bulgular: CRP değeri, obstrüktif CAE'de izole CAE'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu [sırasıyla, 5.5 (3.0-9.0) mg/L, 4.0 (3.0-6.0) mg/L (p=0.003)]. İzole CAE'ye göre obstrüktif CAE'de PLR değeri anlamlı olarak daha yüksek bulundu [sırasıyla, 120±45, 143±76 (p=0.015)]. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, yalnızca CRP, CAE'deki tıkanıklığın bağımsız bir öngörücüsü olarak saptandı [OR:1.075 (1.011-1.142), p=0.021].

Sonuç: Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, akut koroner sendromla başvuran CAE hastalarında obstrüktif tipte lezyonların inflamatuvar parametrelere etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışmada CAE hastalarında obstrüktif koroner arter hastalığı varlığında sistemik inflamasyonun arttığını gösterdik.

Anahtar kelimeler: Koroner arter ektazisi, Miyokard infarktüsü, İnflamasyon, CRP

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. İdris Buğra ÇERİK

Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, TURKEY

E-mail: cerikbugra@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 30.11.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 12.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.833532

This research article was accepted as an oral presentation at the 36th Turkish Cardiology Congress with International Participation. 3-6 December 2020, Digital congress

Introduction

Coronary artery ectasia (CAE) is a coronary artery disease of which prevalence is observed between 0.3% and 5% in angiographic studies, which is defined as ≥ 1.5 -fold dilation of the epicardial coronary artery compared to the normal segment (1, 2). Although congenital origin, bacterial infections and connective tissue diseases are faulted in CAE etiology, atherosclerotic coronary artery disease accompanies the majority of patients (3). Lipid deposition with foamy cells, fibrous cap, hyalinization and degeneration of the media layer, are shown histopathologically in the CAE (4, 5).

The mechanism leading to dilatation of coronaries in CAE is not completely clear, but histopathological findings are similar to atherosclerosis. These findings may result from increased inflammation and it has therefore been shown in many studies, that inflammatory markers such as Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Monocyte/HDL ratio, C-reactive protein (CRP) increase in isolated coronary artery ectasia, compared to patients with normal coronary arteries and those with obstructive coronary artery disease (6-13). As the severity of ectasia increased, inflammatory parameters has also reportedly increased (7). Platelet lymphocyte ratio (PLR) is a prognostic and diagnostic marker associated with in-hospital mortality and major cardiac adverse events, in acute coronary syndrome (14). Previous studies have revealed that PLR shows a positive correlation with the severity of ectasia in isolated CAE (8).

Obstructive lesions are not uncommon in patients with coronary artery ectasia (2). Moreover, it is unclear why these develop in some patients with coronary artery ectasia. They may be a result of increased inflammatory status in patients with CAE and it may be possible to evaluate these changes with inflammatory parameters. In this study on patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), we aimed to evaluate the effect of obstructive lesions on inflammatory parameters in patients with CAE.

Materials and Methods

Patient Selection

In this study, patients diagnosed with NSTEMI-ACS and coronary artery ectasia in a local university hospital between January 2015 and December 2019 were screened retrospectively. Admission diagnosis, demographic and clinical features of the patients were obtained from electronic health records. Patients with a diagnosis of heart failure, with a previous percutaneous coronary intervention (PCI) and/or coronary artery bypass graft (CABG), those with inflammatory disease, with chronic obstructive pulmonary disease, with chronic kidney disease, with chronic liver disease, with malignancy, as well as those with an active infection during the admission, were all excluded from the study. A total of 190 patients were enrolled, including 95 obstructive CAE patients and 95 age and sex-matched isolated CAE patients. All participants who were evaluated in

the study consisted of patients admitted to the emergency department and diagnosed with NSTEMI-ACS. The diagnosis of NSTEMI-ACS was made in accordance with the contemporary ESC guidelines of the period (15).

The study received institutional permission from the university hospital where it was conducted, as well as the approval from the ethics committee of the university (CUTF: 2019-10/08). Informed consent forms were obtained from all patients and with the approval of the ethics committee, verbal consent was obtained by telephone contact from the patients who could not provide a written statement.

In the case of repeated blood pressure measurements of $> 140/90$ mmHg or antihypertensive drug usage, arterial hypertension was considered. Patients with at least two fasting blood glucose levels measured as ≥ 126 mg/dl, with HbA1C level $> 6.5\%$ or taking antidiabetic medication, were considered to have diabetes mellitus disease. The presence of hyperlipidemia was considered in patients with a total serum cholesterol level of > 200 mg/dl or who were using lipid-lowering medication.

Transthoracic echocardiography (TTE) was performed on all patients with Vivid E7 (GE Vingmed Ultrasound) echocardiography device and M55 (1.5-4.5 MHz) ultrasound probe, before coronary angiography. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured using the Simpson method.

Blood Samples Measurement

Basic blood test parameters at the time of admission with acute coronary syndrome were recorded for all patients. All measurements were performed within 30 minutes after blood collection. An automatic blood cell counter (Beckman, California) was used to complete blood count measurement. Sedimentation, fasting blood glucose, lipid panel, serum electrolytes, thyroid function tests, blood urea nitrogen (BUN), troponin and creatinine levels of all patients, were recorded. C-reactive protein (CRP) measurement was done using an automatized analyzer (Beckman Coulter analyzer, California) using nephelometric measurement before the coronary angiography.

Coronary angiography

All angiographic imaging was performed with the Philips Allura Xper Percutaneous Coronary Intervention system. Femoral intervention with standard Judkins technique and 6 Fr catheter was used for all patients.

CAE was defined as a ≥ 1.5 fold dilatation of the epicardial coronary artery relative to the normal segment (16). Post-stenotic dilatations were not considered as coronary ectasia. Isolated CAE has been described as a condition without significant coronary stenosis. Obstructive coronary artery disease was considered in the presence of $> 70\%$ stenosis and ischemia evidence (FFR < 0.8 or ischemia demonstrated by myocardial perfusion scintigraphy), $> 90\%$ stenosis in coronary arteries.

In the CAE classification made by Markis, diffuse dilation of 2 or 3 coronary arteries was classified as Type1 CAE,

whereas diffuse dilation of one coronary artery with localized dilation in another vessel was classified as Type2 CAE, single-vessel diffuse dilatation as Type3 CAE and localized or segmental dilatation as Type4 CAE (16). In our study, we classified Markis Type 1 and Type 2 ectasia as severe ectasia, Type 3 and Type 4 ectasia as mild ectasia, in order to compare the severity of CAE and obstruction presence under a total of 4 groups of patients.

Statistical Analysis

The analysis of the data was performed with the TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd Co, Turkey, www.turcosa.com.tr) statistical software. The significance level was determined as $p < 0.05$. The suitability of the data for normal distribution was evaluated by a histogram, q-q graphs and the Shapiro-Wilk test. The categorical variables were expressed as the number with a percentage. Normally distributed continuous data was expressed as mean \pm standard deviation, while continuous variables that are not normally distributed were specified as median (minimum-maximum). Variance homogeneity was tested using the Levene test. In comparisons between two groups, independent two samples t-test and Mann Whitney U test was used for continuous variables. Kruskal-Wallis tests were used in the comparisons of more than two groups. The Dunn-Bonferroni test was performed for multiple comparisons. The Chi-square analysis was used to compare categorical variables. Multivariate logistic regression analyses were carried out to determine the risk factors affecting the Obstructive Lesion status. Receiver operating characteristic (ROC) graphics were drawn and cut-off values were calculated to evaluate the predictability of lesion status with CRP variables in patients with ectasia. Sensitivity, specificity and area under the curve were calculated to evaluate diagnostic test performance.

Results

A total of 190 patients, 95 of whom were isolated CAE and 95 were CAE with obstructive coronary artery disease, were included in the study. Baseline demographic characteristics, clinical and angiographic data, basic laboratory tests, echocardiographic parameters of the patients are given in Table 1 and Table 2, respectively. There was no significant difference between the baseline demographic characteristics of the patients. In the isolated coronary ectasia group, ectasia in the Left anterior descending coronary artery (LAD) was higher compared to the obstructive CAE group [48(50.5%), 32 (33.7%), respectively ($p < 0.05$)]. There was a significant difference in ectasia, which was determined as mild and severe between the groups ($p = 0.027$), and this difference was due to a higher prevalence of severe ectasia in the isolated CAE group than the obstructive CAE group [47(49.5%), 32(33.7%), respectively]. Although there was no significant difference in most of the basic hemogram and biochemical parameters, there was a significant difference between the groups in PLR and CRP. CRP value was found significantly higher in

obstructive CAE compared to isolated CAE [5.5 (3.0-9.0) mg/L, 4.0 (3.0-6.0) mg/L ($P = 0.003$), respectively]. PLR value was found to be significantly higher in obstructive CAE compared to isolated CAE [143 \pm 76, 120 \pm 45 ($p = 0.015$), respectively]. In multivariate logistic regression analysis, CRP was determined as an independent variable [OR:1.075 (1.011-1.142), $p = 0.021$] (Table 3).

Table 1. Comparison of demographic and angiographic features of obstructive CAE and isolated CAE patients

Variables	Group		p-value
	Isolated CAE (n=95)	Obstructive CAE (n=95)	
Age, years	60.56 \pm 10.11	60.77 \pm 10.27	0.887
Gender (Female) n, (%)	22(23.2)	13(13.7)	0.134
Smoking n, (%)	36(37.9)	49(51.6)	0.058
DM n, (%)	16(16.8)	19(20.0)	0.708
HL n, (%)	25(26.3)	34(35.8)	0.158
HT n, (%)	51(53.7)	48(50.5)	0.663
ARB/ACEi n, (%)	41(43.2)	36(37.9)	0.460
CCB n, (%)	21(22.1)	13(13.7)	0.185
Beta Blocker n, (%)	37(38.9)	48(50.5)	0.109
NSTE-ACS			
USAP n, (%)	34(35.8)	37(38.9)	0.653
MI n, (%)	61(64.2)	58(61.1)	
Ectasia			
LAD n, (%)	48(50.5)	32(33.7)	0.019
CX n, (%)	43(45.3)	43(45.3)	0.999
RCA n, (%)	57(60.0)	53(55.8)	0.557
Ectasia Severity			
Mild n, (%)	48(50.5)	63(66.3)	0.027
Severe n, (%)	47(49.5)	32(33.7)	
Obstructive Lesion			
LMCA n, (%)		6(6.3)	
LAD n, (%)		71(74.7)	
Cx n, (%)		41(43.2)	
RCA n, (%)		51(53.7)	
3 VD n, (%)		21(22.1)	
Decision			
Medical follow-up n, (%)	95(100)	1(1.1)	
PCI n, (%)		54(56.8)	
CABG n, (%)		40(42.1)	

DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, HL: Hyperlipidemia, ARB: Angiotensin receptor blocker, ACEi: Angiotensin converting enzyme inhibitor, CABG: Coronary artery bypass graft, CCB: Calcium channel blocker, NSTE-ACS: Acute coronary syndromes without ST-elevation, USAP: Unstable angina pectoris, LMCA: Left main coronary artery, LAD: Left anterior descending artery, MI: Myocardial infarction, CX: Left circumflex artery, RCA: Right coronary artery, PCI: Percutaneous coronary intervention, 3 VD: Three vessel coronary artery disease.

Patients with Markis type 1 and type 2 ectasia were categorized as severe ectasia, and patients with Markis type 3 and type 4 ectasia were categorized as mild ectasia; the difference in inflammation markers is given in Table 4. No statistically significant relationship was found between the groups in terms of the Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) variable ($p > 0.05$). The CRP level was found to be statistically different between the groups ($p = 0.023$). This difference was due to the CRP level of patients in the mild and severe ectasia group in isolated CAE [4.3 (3.0-5.3), 4.0 (3.0-6.0) mg/L, respectively] being lower than the patients in the severe ectasia group with obstructive CAE [6.0(3.1-9.2)mg/L]. CRP values stratified by the presence of obstruction and the severity of ectasia in CAE are given in

Figure 1. The PLR variable was found to be statistically different between the groups ($p=0.003$). This difference is the result of the PLR value of the patients in the mild ectasia group in the isolated CAE (107.14 ± 36.09) found to be lower than the patients in the severe and mild group with obstructive CAE (163.77 ± 107.84 , 132.88 ± 51.28 , respectively). The Monocyte/HDL ratio variable was found to be statistically different between the groups ($p=0.018$). This difference is the result of the Monocyte/HDL ratio value of the patients in the mild ectasia with isolated CAE [$14.2(10.0-16.7)$], and severe ectasia with obstructive CAE [$14.3(10.3-18.9)$], having been found to be lower than the patients in the mild ectasia with obstructive CAE [$17.4(13.8-21.4)$].

Table 2. Comparison of laboratory and echocardiographic parameters of obstructive CAE and isolated CAE patients

Variables	Group		P value
	Isolated CAE (n=95)	Obstructive CAE (n=95)	
RBC, ($10^6/\mu\text{L}$)	4.94 \pm 0.74	4.92 \pm 0.76	0.828
Neutrophil ($10^3/\mu\text{L}$)	5.4(4.0-8.0)	5.7(4.0-8.0)	0.722
Lymphocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	2.0(2.0-3.0)	1.93(1.0-3.0)	0.999
Monocyte ($10^3/\mu\text{L}$)	0.5(0.0-1.0)	0.6(0.0-1.0)	0.151
Hb (g/dl)	14.7(13.0-16.0)	15.0(13.0-16.0)	0.605
Platelet ($10^3/\mu\text{L}$)	243.0(190.0-290.0)	254.0(209.0-306.0)	0.236
Glucose (mg/dl)	111.0(96.0-143.0)	113.0(99.0-137.0)	0.767
Triglyceride (mg/dl)	128.0(88.0-172.0)	141.0(101.0-179.0)	0.355
HDL, (mg/dl)	36.0(30.0-45.0)	35.0(29.0-40.0)	0.229
LDL (mg/dl)	112.0(81.0-144.0)	114.0(90.0-136.0)	0.589
Monocyte /HDL ratio	14.3(10.0-18.0)	16.7(12.0-21.0)	0.051
PLR	120.11 \pm 45.35	143.63 \pm 76.72	0.015
NLR	2.7(2.0-5.0)	3.0(2.0-4.0)	0.874
Creatinine (mg/dl)	0.9(1.0-1.0)	1.0(1.0-1.0)	0.825
ALT (U/L)	23.0(15.0-31.0)	23.0(15.0-32.0)	0.816
AST (U/L)	25.0(19.0-37.0)	23.0(18.0-40.0)	0.560
Sedimentation (mm/h)	7.5(5.0-11.0)	7.0(5.0-12.0)	0.991
CRP (mg/L)	4.0(3.0-6.0)	5.5(3.0-9.0)	0.003
TSH (mIU/L)	1.1(1.0-2.0)	1.2(1.0-2.0)	0.518
Troponin (ng/mL)	0.29(0.0-1.56)	0.23(0.0-2.46)	0.757
EF, %	55.0(50.0-60.0)	55.0(50.0-57.0)	0.443
Ascending aorta diameter (cm)	2.7(3.0-3.0)	2.7(3.0-3.0)	0.583

RBC: Red blood cell, Hb: Hemoglobin, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, PLR: Platelet to Lymphocyte ratio, NLR: Neutrophil to Lymphocyte ratio, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, CRP: C reactive protein, TSH: Thyroid stimulating hormone, EF: Ejection fraction.

Table 3. Multivariate logistic regression analysis showing independent predictors of obstruction in coronary artery ectasia

Variables	OR	S.E	p	%95 Confidence interval	
				Lower	Upper
Troponin I	1,012	0,026	0,647	0,962	1,064
CRP	1,075	0,031	0,021	1,011	1,142
Age	1,004	0,016	0,783	0,974	1,035
LDL	1,004	0,004	0,346	0,996	1,011
PLR	1,003	0,003	0,243	0,998	1,008
Monocyte /HDL ratio	1,024	0,017	0,147	0,992	1,058
NLR	,888	0,068	0,079	0,777	1,014

CRP: C reactive protein, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, NLR: Neutrophil to Lymphocyte ratio, OR: Odds ratio, PLR: Platelet to Lymphocyte ratio, S.E.: Standard error

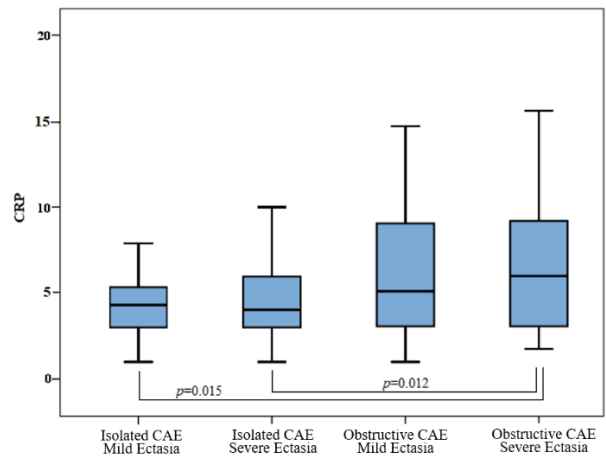


Fig 1. Comparison of CRP between groups

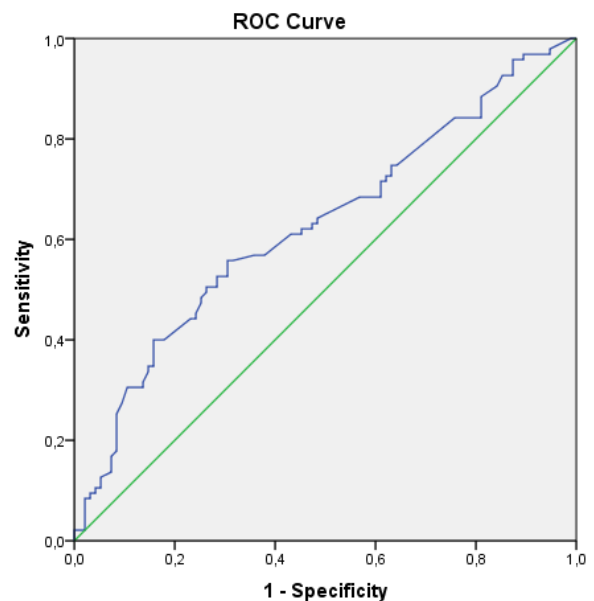


Fig 2. ROC analysis of CRP in distinguishing isolated CAE and obstructive CAE

Table 4. Comparison of obstructive CAE, isolated CAE and ectasia severity.

Variables	Group				P value
	Isolated CAE Mild Ectasia (n=47)	Isolated CAE Severe Ectasia (n=48)	Obstructive CAE Mild Ectasia (n=63)	Obstructive CAE Severe Ectasia (n=32)	
Sedimentation	7.0 (4.0-11.0)	8.0 (5.0-12.5)	7.0 (5.0-12.0)	7.5 (5.0-10.5)	0.866
CRP	4.3 (3.0-5.3) ^a	4.0 (3.0-6.0) ^a	5.1 (3.0-9.1) ^{ab}	6.0 (3.1-9.2) ^b	0.023
PLR	107.14 \pm 36.09 ^a	131.39 \pm 49.76 ^{ab}	132.88 \pm 51.28 ^b	163.77 \pm 107.84 ^b	0.003
NLR	2.4 (1.7-5.0)	2.9 (2.0-4.5)	3.0 (2.3-4.0)	2.9 (1.5-4.0)	0.649
MONOSITHDL	14.2 (10.0-16.7) ^a	14.7 (10.6-21.5) ^{ab}	17.4 (13.8-21.4) ^b	14.3 (10.3-18.9) ^a	0.018

CRP: C reactive protein, PLR: Platelet to Lymphocyte ratio, NLR: Neutrophil to Lymphocyte ratio

^{a,b} Similar letters in the same line indicate similarity between groups, different letters represent difference between groups.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study comparing isolated CAE with obstructive CAE in terms of inflammatory parameters. Our results showed that obstructive lesions are associated with higher CRP levels in patients with CAE, and CRP is an independent predictor for obstructive CAE.

CAE etiology has not been fully clarified. Similar to atherosclerotic disease of the ectatic segment of the coronary artery, cholesterol and fat debris covered with a fibrous cap is observed, as well as the destruction and reduction occurring in the internal, external elastic lamina in medial elastic fibers (16, 17). No mechanism has been understood to explain all CAE patients and there is no treatment modality to prevent its progression (18). It is thought to be related to coronary artery disease in more than half of the patients (3). Subclinical LV dysfunction has been demonstrated by strain echocardiography, although LV functions of CAE patients were not altered by standard echocardiographic methods (19). As in coronary artery disease, it is more common in the male gender, and hypertension, smoking as well as hyperlipidemia are all risk factors (20, 21). In a study evaluating 91 CAE patients and 90 normal coronary participants, a significant difference was observed in total cholesterol, triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein levels in patients with CAE, compared to normal coronary; atherogenic dyslipidemia index (TG / HDL) was also determined as an independent predictor for CAE (22). There was no difference between the patient groups evaluated in this study in terms of the lipid panel. This may be the result that, although one group had obstructive coronary artery disease, both groups consisted of patients with CAE. Unlike other atherosclerotic risk factors, it has been shown that diabetes mellitus (DM) is not a risk factor for CAE. Moreover, a no positive relationship has been found between CAE and DM (23). In our findings, the majority of patients were male and had high smoking rates, and hypertension (HT) and hyperlipidemia (HPL) were common, but relative DM was observed in a lower ratio. Among these findings, there was no difference between isolated CAE and obstructive CAE.

One subject that has been studied in CAE pathogenesis in recent years is the presence of chronic inflammation, however it remains a matter of debate whether this inflammation is the result of atherosclerotic coronary artery disease. Vascular endothelial growth factor (VEGF), which induces the production of Matrix metalloproteinases, TNF-alpha and interleukin-6, has been shown to increase in isolated CAE (9, 10). Increased levels of I-CAM, V-CAM and E-selectin, which are soluble adhesion molecules, strengthened the hypothesis that vascular inflammation increased (11). The presence of increased systemic inflammation in CAE has since begun to be investigated. CRP level has been shown to be higher in isolated CAE patients

than in obstructive coronary artery disease (12). Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been shown to be correlated with CRP in isolated CAE as another marker showing inflammation (13). Monocyte-HDL ratio was shown to increase in isolated CAE and this relationship was found to correlate with the severity of ectasia. In various studies conducted on the topic, comparisons were made between isolated CAE, normal coronary and obstructive coronary artery disease. In patients with coronary artery ectasia, obstructive coronary artery lesions are not scarce (2). Excessive acceleration of the inflammatory process in CAE patients can lead to the development of obstruction or, in other words, the acceleration of the mechanism causing CAE can be detected with systemic inflammatory markers. The NLR of the patients included in our study was not different between the two groups. The monocyte-HDL ratio was higher in obstructive CAE patients, but it was not statistically significant, though the CRP level, which is one of the most reliable parameters of systemic inflammation, was found to be significantly higher in obstructive CAE patients as an independent predictor.

The relationship between the increase of the platelet count (24) and the reduction of the lymphocyte count (25) with major cardiac adverse events has been demonstrated. Subsequent studies have shown that PLR is a good predictor in demonstrating an all-cause death in NSTEMI-ACS patients (14). In a study conducted in patients with stable angina, it was shown by Kundi et al. that PLR was higher in isolated CAE compared to obstructive coronary artery disease and normal coronary arteries, and that this was correlated with the severity of CAE (8). In previous studies, the effectiveness of PLR has been demonstrated in acute coronary syndrome. In NSTEMI-ACS patients evaluated in our study, the PLR value of obstructive CAE patients was significantly higher than isolated CAE, however the difference in the multivariate logistic regression analysis lost its statistical significance.

The association of CAE with obstructive coronary artery lesions is not rare (2). Although many studies have shown the relationship of CAE with inflammation in patients with stable angina, studies in which ACS and CAE are evaluated together are limited. In a study evaluating 60 patients who had primary PCI due to AMI, obstructive CAE was shown to have higher inflammation markers, such as CRP and NLR, than the control group (26). In the study, although the authors stated that the high levels of the inflammation marker and the presence of CAE did not affect mortality, it is difficult to make this conclusion with this small-scale study. In previous studies, isolated CAE has been shown to have mortality rates similar to multi-vessel coronary artery disease (27). This may be related to an increased inflammatory condition. The relationship between CRP and increased mortality and cardiac adverse events have been known for a long time, in NSTEMI-ACS (28, 29).

Our study showed that the presence of obstructive lesions in CAE disease is characterized by increased inflammation in NSTEMI-ACS. We believe that prospective studies comparing obstructive CAE with other coronary artery diseases, will contribute greatly to the literature.

Study limitations

The most important limitation of our study is its retrospective design. The vascular wall was not evaluated by intravascular ultrasound and therefore an error might have occurred in the assessment of the severity of ectasia. Less expensive and more practical markers of the inflammation were used, therefore its correlation could not be performed with other vascular inflammatory parameters that showed to have increased in CAE. As a result of the low prevalence of the disease, the population included in the study can be considered low, although it was comparable to similar studies.

Conclusion

In this study in which the CAE causing NSTEMI-ACS was evaluated, we found that inflammation markers differ according to the presence or absence of obstructive lesions. CRP value, one of the most important markers of inflammation, is significantly higher in obstructive CAE compared to isolated CAE. We suggest that increased systemic inflammation in CAE patients accelerates the way to obstructive CAE and major cardiac adverse events may be more readily detected in this patient group.

Acknowledgements

We thank Özgür Tokgöz and Jean Yves Blanchard for the English editing of this manuscript.

Ethical Approval: The study was approved by the ethical committee of clinical research of the Cumhuriyet University non-interventional clinical research ethics committee (Ethics Committee Decision Number: 2019-10/08; Date: 09/10/2019).

Author Contributions:

Concept: İ.B.Ç., F.D.

Literature Review: İ.B.Ç., S.E.Ö.

Design : İ.B.Ç., M.Y.

Data acquisition: F.D., S.E.Ö.

Analysis and interpretation: İ.B.Ç., F.D.

Writing manuscript: İ.B.Ç.

Critical revision of manuscript: M.Y.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Falsetti HL, Carrol RJ. Coronary artery aneurysm. A review of the literature with a report of 11 new cases. *Chest*. 1976;69(5):630-6.
2. Pinar Bermúdez E, López Palop R, Lozano Martínez-Luengas I, Cortés Sánchez R, Carrillo Sáez P, Rodríguez Carreras R, et al. [Coronary ectasia: prevalence, and clinical and angiographic characteristics]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(5):473-9.
3. Manginas A, Cokkinos DV. Coronary artery ectasias: imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J*. 2006;27(9):1026-31.
4. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson JB, Forman MB, Silver MD, McAllister HA. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol*. 1986;17(6):575-83.
5. Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, Agranat O, Rotstein Z, Rabinowitz B, et al. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease: angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J*. 1985;109(4):785-91.
6. Li JJ, Nie SP, Qian XW, Zeng HS, Zhang CY. Chronic inflammatory status in patients with coronary artery ectasia. *Cytokine*. 2009;46(1):61-4.
7. Sarli B, Baktir AO, Saglam H, Arinc H, Kurtul S, Sivgin S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with severity of coronary artery ectasia. *Angiology*. 2014;65(2):147-51.
8. Kundi H, Gök M, Çetin M, Kızıltunç E, Çiçekcioğlu H, Güven Çetin Z, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and the presence and severity of coronary artery ectasia. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(11):857-62.
9. Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, Pristipino C, Cianflone D, Crea F. New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasias: a possible role for VEGF. *Int J Cardiol*. 2006;106(3):307-12.
10. Aydın M, Tekin IO, Dogan SM, Yildirim N, Arasli M, Sayin MR, et al. The levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with isolated coronary artery ectasia. *Mediators Inflamm*. 2009;2009:106145.
11. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005;16(1):45-50.
12. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Balci M, Bicer A, Yetkin E. Comparison of C-reactive protein levels in patients with coronary artery ectasia versus patients with obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2004;94(10):1303-6.
13. Erayman A, Sen N. Neutrophil-lymphocyte ratio and C-reactive protein may be correlated in patients with coronary artery ectasia. *Angiology*. 2014;65(1):84-5.
14. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT, Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):326-34.
15. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
16. Markis JE, Joffe CD, Cohn PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R. Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol*. 1976;37(2):217-22.
17. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Economides NM, Adamopoulou E, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Heart*. 1997;78(2):136-41.
18. Ozturk S, Yetkin E, Waltenberger J. Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia. *Cardiovasc Pathol*. 2018;35:37-47.
19. Dogdus M, Kucukosmanoglu M, Kilic S. Assessment of the

- impact of isolated coronary artery ectasia on left ventricular functions with 3D speckle-tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2019;36(12):2209-15.
20. Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, Vignola PA, Judkins MP, Kemp HG, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation*. 1983;67(1):134-8.
 21. Yetkin E, Waltenberger J. Novel insights into an old controversy: is coronary artery ectasia a variant of coronary atherosclerosis? *Clin Res Cardiol*. 2007;96(6):331-9.
 22. Doğduş M, Güler TE. İzole koroner arter ektazili hastalarda aterosklerotik dislipideminin araştırılması. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2019;8(2):173-81.
 23. Huang QJ, Liu J, Chen MH, Li JJ. Relation of diabetes to coronary artery ectasia: A meta-analysis study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014;14(4):322-7.
 24. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular death in apparently healthy men. *Circulation*. 1991;84(2):613-7.
 25. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;79(6):812-4.
 26. Boles U, Zhao Y, Rakhit R, Shiu MF, Papachristidis A, David S, et al. Patterns of coronary artery ectasia and short-term outcome in acute myocardial infarction. *Scand Cardiovasc J*. 2014;48(3):161-6.
 27. Huang QJ, Zhang Y, Li XL, Li S, Guo YL, Zhu CG, et al. Clinical features of coronary artery ectasia in the elderly. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11(3):185-91.
 28. Heeschen C, Hamm CW, Bruegger J, Simoons-Sel A. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. *CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial*. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1535-42.
 29. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1460-5.

Which Period Should Be Chosen for Minimal Invasive Repair of Pectus Carinatum in Terms of Complications?

Komplikasyonlar Açısından Minimal İnvaziv Onarım Pektus Karinatum İçin Hangi Dönem Seçilmeli?

Murat AKKUŞ¹ , Tuba APAYDIN¹ 

¹Department of Thoracic Surgery, Sağlık Bilimleri University, Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, TURKEY

Abstract

Background: Pectus carinatum (PC) presents with anterior protrusion of the chest wall in the childhood period and becomes more prominent during puberty. Optimum time for surgery concerns the life period with flexibility of the chest wall. However, today Abramson operation is performed for younger and adult patients by many surgeons. In this study, we aimed to compare the complication results of Abramson surgery for PC between pediatric, adolescent and adult groups, to indicate the optimal appropriate period for this surgery.

Materials and Methods: From 2012 to 2018, 178 cases had symmetric-asymmetric PC identified. A total of 63 patients who could not use or had unsuccessful outcomes with a brace therapy were treated with Abramson surgery in our clinic. We classified patients into three groups: Pediatric (patients younger than 12 years), adolescent (patients between 13 and 16 years); and adult (patients between 17 and 20 years). We evaluated patients' demographics, and compared results of surgery, duration of hospitalization and complication rates.

Results: Fifty patients were male and 13 were female. The age range was 8 to 20 years (mean 14.5±2.5 years). Symptomatic patients and chest pain in the preoperative period were seen more frequently in patients with older age, but this was not statistically significant (p:0.061, p:0.901, p:510). There was no significant difference between groups with respect to duration of operation, and duration of follow up (p:0.338, p:0.646, p:0.668). In the early 30-day postoperative period, no mortality was observed. In logistic regression analysis, postoperative complications increased in patients older than 17 years, but this wasn't statistically significant (p:0.256).

Conclusions: The Abramson procedure is an effective and successful method with low complication rates in the group who do not benefit from a brace for treatment of pectus carinatum. However, complication rates may increase in the adult period, though this was not statistically significant.

Key Words: Pectus carinatum, Abramson procedure, Minimally invasive repair pectus carinatum

Öz.

Amaç: Pektus karinatum (PK) çocukluk döneminde göğüsün öne çıkması ile belirir ve ergenlik döneminde daha da ilerleyebilir. Cerrahi için en uygun zaman göğüs duvarının elastik olduğu dönemdir. Bununla beraber, bugün Abramson operasyonu çocuklar ve erişkinlerde de uygulanmaktadır. Bu çalışmada, PK için çocukluk, ergenlik ve erişkin gruplar arasında Abramson operasyonun komplikasyonları açısından en uygun dönemini karşılaştırmak amaçlandı.

Materyal ve Metod: 2012 ile 2018 yılları arasında simetrik ve asimetrik PK 178 olgu tespit edildi. Kliniğimizde brace tedavisini kullanamayan veya başarısız olan 63 olgu Abramson cerrahisi ile tedavi edildi. Olgular 3 gruba ayrıldı: Çocukluk (12 yaşından küçük olgular), ergenlik ((13-16 yaş arasında olgular) ve erişkin (17 ve 20 yaş arasında olgular) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik yapıları, cerrahi sonuçları, yatış süreleri ve komplikasyon oranları değerlendirildi.

Bulgular: Elli hasta erkek, 13 hasta kadındı. Hastaların yaş aralığı 8-20 (ortalanca değer 14.5±2.5 yıl) arasında idi. Semptomatik hastalar ve göğüs ağrısı en sık olarak ileri yaş grubunda görüldü, fakat istatistiki olarak anlamlı değildi (p:0.061, p:0.901, p:510). Gruplar arasında operasyon süreleri ve takip süreleri arasında anlamlı fark izlenmedi (p: 0,338, p: 0,646, p: 0,668). Postoperatif erken 30 günlük dönemde ölüm izlenmedi. Lojistik regresyon analizinde postopertaif komplikasyonların 17 yaş üstü grupta arttığı saptandı ancak istatistiki olarak anlamlı izlenmedi (p:0.256).

Sonuç: Abramson tekniği brace tedavisinden fayda görmeyen PK tedavisinde düşük komplikasyon oranları ile etkin ve başarılı yöntemdir. Komplikasyon oranı erişkin periyotta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artabilir.

Anahtar kelimeler: Pektus karinatum, Abramson operasyonu, Minimal invaziv onarım pektus karinatum

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Murat Akkuş, MD

Department of Thoracic Surgery,
Sağlık Bilimleri University, Mehmet Akif
Ersoy Thoracic and Cardiovascular
Surgery Training and Research Hospital,
İstasyon Mahallesi Turgut Ozal Bulvarı
No:11, Halkalı-Kucukcekmece, İstanbul,
34303, TURKEY.

E-mail: akkusmdr@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 19.06.2020

Kabul tarihi / Accepted: 01.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.754903

Introduction

Pectus carinatum (PC) presents with anterior protrusion of the chest wall in the childhood period and becomes more prominent during puberty (1). It is classified as chondrogladiolar and chondromanubrial subtypes according to the anatomical position of the highest protrusion. The Nuss procedure was a successful treatment modality for pectus excavatum as a minimally invasive technique in recent years (2). Abramson described a minimally invasive technique with the technique of Nuss procedure, where a bar is placed over the sternum to give the convenient shape to the chest wall (3). The bar is held over the sternum with the help of wires. Optimum range period is reported as between 12 and 18 years because of the flexibility of the chest wall (4). However; today, this operation is performed for younger and adult patients by many surgeons (5).

In this study, we compared the complication results of Abramson surgery for PC between pediatric, adolescent and adult groups, to indicate the optimal appropriate period for this surgery.

Materials and Methods

From 2012 to 2018, symmetric-asymmetric PC was identified in 178 cases. All cases initially had orthotic brace treatment; however, 63 patients who could not use the brace or had unsuccessful results were treated with Abramson surgery in our clinic. We classified patients into three groups: Pediatric (patients younger than 12 years), adolescent (patients between 13 and 16 years); and adult (patients between 17 and 20 years). We evaluated patients' demographics, and compared results of surgery, duration of hospitalization and complication rates. Written consent was obtained from all patients or from their parents. Approval was obtained from the local ethical committee of our institution (date of approval: 08.06.2018, approval no: 2018/22).

Posteroanterior and lateral chest X-rays, routine blood tests, electrocardiogram, thoracic computed tomography, and pulmonary function tests were obtained for all cases in the preoperative period. A compression test was performed to evaluate the flexibility of the chest wall, by compressing the sternum while the patient was standing against the wall. Cosmetic reasons were the indication for surgery in most cases.

Fifty patients were male and 13 were female. Age range was 8 to 20 years (mean 14.5 ± 2.5 years).

Three age groups were generated. The pediatric group was composed of 21 patients between 8 and 12 years (mean 11.8 ± 1.6 years). The adolescent group composed of 20 patients between 13 and 16 years (mean 14.6 ± 0.5 years). The adult group comprised 22 patients between 17 and 20 years (mean 17 ± 1.4 years). Ratio of males to females was 1.6 (13/8) in the pediatric group, 5.6 (17/3) in adolescent group, and 10 (20/2) in the adult group.

Preoperative clinical data for patient groups is shown in Table 1. Surgery was performed with general anesthesia and the Abramson technique as described by Abramson in 2005 (3).

Surgical Procedure

The patient is intubated with single lumen tube under general anesthesia. Both arms are abducted to 90 degrees in supine position. The highest protruded point of the chest wall is depressed manually and the proper size and shape of the bar is defined. The template with the proper size is shaped according to the chest wall. Pectus bar (Hipokrat®, İzmir, Turkey) with the same length as the template is bent similar to the template. Then 3 cm skin incisions are made on midaxillary lines on bilateral sides and a tunnel is formed in the subpectoral area over the line of the highest protruded point of the chest wall. Two costas are deperiosted on bilateral sides and 2 sternal cables with an aspiration catheter attached to the tip (Pioneer® Surgical, MI, ABD) are passed under the ribs to stabilize the fixators. Catheters are drawn back and fixators are stabilized on bilateral sides with these steel cables. The bar is passed through the subpectoral tunnel and the tips of the bars are placed in the stabilizers. Bars are stabilized in the fixators with pins and cables.

Patients were followed at 1, 3, 6, 12 and 24 months after the first operation and 1 and 12 months after removal of the bars.

Statistical Analyses

Statistical analysis was completed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Pearson chi-square test was performed for categorical variables. The normality assumption was checked with the Shapiro-Wilk test. The Kruskal Wallis test was used for comparison of non-parametric variables between groups and Bonferroni-Dunn test was used as a post-hoc test for significant cases. Binary logistic regression analysis was used to determine the effect of the study groups on postoperative complications. Data are expressed as n (%) or mean \pm SD (range), as appropriate. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Symptomatic patients and chest pain in the preoperative period were seen more frequently in patients with older age, but this was not statistically significant ($p:0.061$, $p:0.901$, $p:510$) (Table 1). There was no significant difference between groups with respect to duration of operation and duration of follow up ($p:0.338$, $p:0.646$, $p:0.668$). In the early 30-day postoperative period, no mortality was observed. The most frequent postoperative complications were observed in the adult group (45.5%), followed by adolescent group (30%) and pediatric group (28.6%); however, these were not statistically significant (Table 2) ($p:0.436$).

Table 1. Preoperative and peroperative clinical data of the patients

	Total (n:63)	Pediatric Group (n:21)	Adolescent Group (n:20)	Adult Group (n:22)	p
Age	14,5±2,5(8-20)	11,8±1,6(8-12)	14,6±0,5(13-16)	17±1,4(17-20)	<0,001
Sex					
Female	13(20,6%)	8(38,1)	3(15%)	2(9,1)	0,061
Male	50(79,4%)	13(61,9)	17(85%)	20(90,9)	
Symptoms	77(55%)	3(14,3)	42 (63,6%)	4(18,2)	0,901
Dyspnea	1(1,6%)	0(0)	1(5%)	0(0)	0,317
Chest pain	8(12,7%)	3(14,3)	1(5%)	4(18,2)	0,510
Duration of hospitalisation (day)	4,6±2,3 (3-13)	4,1±1,8 (3-10)	4,9±2,4 (3-13)	4,7±2,6 (3-13)	0,646
Duration of follow-up (months)	35,6±9,7(10-58)	37,1±6,5 (25-50)	35,7±8,2 (24-49)	34±13,1 (10-58)	0,668
Duration of Surgery (minutes)	72,2±26(45-150)	72,4±21,9(60-150)	77,5±34,6(50-150)	67,1±20(45-120)	0,338

Data are presented as n (%) or mean±SD (range). Pearson chi-square test, Kruskal-Wallis test. n: Number of patients

Table 2. Postoperative complications of patient groups

	Total (n:63)	Pediatric Group (n:21)	Adolescent Group (n:20)	Adult Group (n:22)	p
Complications (total)	22 (34,9%)	6 (28,6%)	6 (30%)	10 (45,5%)	0,436
Sliding of bar	5 (7,9%)	1 (4,8%)	0	4 (18,2%)	0,538
Bar allergy	5 (7,9%)	1 (4,8%)	2 (10%)	2 (9,1%)	0,862
Bar intolerance	3 (4,8%)	2 (9,5%)	0	1 (4,5%)	0,529
Splitting of wires	5 (7,9%)	0	1 (5%)	4 (18,2%)	0,095
Costa fracture	2 (3,2%)	1 (4,8%)	0	1 (4,5%)	0,999
Pneumothorax	3 (4,8%)	1 (4,8%)	1 (5%)	1 (4,5%)	0,999
Recurrence	2 (2%)	0	1 (5%)	1 (4,5%)	0,763

Data are presented as n (%). Pearson chi-square test. n: Number of patients

In the adolescent and adult groups, one case each had recurrence observed. In logistic regression analysis, postoperative complications increased in patients older than 17 years, but this wasn't statistically significant (p:0.256) (Table 3). In 1 case in the adult group, the bar was removed at 23 months due to allergy, but recurrence was not observed in the follow-up with this case. No case had the overcorrection complication observed.

Table 3. Logistic regression analysis for postoperative complications.

GRUP	OR (95%CI)	P
Pediatric group	Reference	-
Adolescent group	1,071 (0,279-4,115)	0,920
Adult group	2,083 (0,588-7,383)	0,256

Discussion

PC reconstruction was described classically by Ravitch (6). The Ravitch operation involves a midsternal operation incision, elevation of the bilateral pectoral muscles, resection of the subperichondral defective costal cartilage and transverse sternal osteotomy. The minimally invasive repair of pectus carinatum (MIRPC) described by Abramson in 2005 involves shorter operation duration, less blood loss, less pain, shorter hospital stay and is esthetic so it is applied more commonly (3). Later, wearing a compression brace was developed as noninvasive method and became the primary choice for PC (7,8). Additionally, success of brace treatment is associated with patient compli-

ance, chest flexibility capacity and period of life (9). Patient compliance may be a problem for children at young ages, while results may not be obtained in the adolescent and adult group due to reasons such as shame about appearance under clothing and discomfort (10). As a result, MIRPC still continues to be a chosen method.

MIRPC operations are easily tolerated by patients. Our series was found to be compatible with the literature for operation and admission durations (11). One case each in the adolescent and adult groups had partial recurrence identified after bar removal. When these cases were retrospectively assessed, insufficient operative correction was observed and both cases achieved satisfactory results with added brace treatment.

In terms of complications, the postoperative pneumothorax rate of 4.8% appears compatible with the literature and there were no significant differences between the groups in terms of early period complications (12). All pneumothorax cases healed with conservative treatment. Again, there appeared to be no statistical differences between the groups in terms of early and late period complications like bar allergy and costa fracture. Bar allergy rates (7.9%) were not observed to be different from the literature (13).

Additionally, though not statistically significant, late period complications like splitting of wires and bar sliding were observed to be higher in the adult group. The late period complications in the adult group may be explained by the higher chest rigidity compared to other groups.

Logistic analysis observed total complications were higher in the adult group compared to the pediatric and adolescent groups, though this was not statistically significant.

Before the operation, the patient's chest wall is pushed to compress the chest protrusion into place and check the flexibility in all patients. Those with flexible chests are taken for Abramson operation. This test measurement observed the adult group had flexible chests, though they were more rigid than in the other groups. Cases without flexibility are taken for the Ravitch operation. Chest stiffness may cause separation of the bar from the wires fixing it to the costa due to increased load. Due to the new shape and mobility of the chest, the bar may slide and protrude from the skin. These cases were corrected with reoperation.

Some cases without compliance to brace treatment or not obtaining results do not want to accept or wish to delay the Abramson operation due to fear and anxiety of the patient or their family. In adult periods, the same patients may apply for operation due to esthetic worries.

The period most suitable for the operation is controversial. Abramson stated that the most appropriate age for the MIRPC operation was the pubertal period due to rapid growth (12). Yüksel et al. recommended the 12-18-year age interval due to appropriate flexibility of the chest (4). Additionally, Suh et al. performed MIRPC in a group with high chest stiffness and mean age of 24 years and stated that it may be performed at all ages (14,15). In our series, the complication rate in the adult group was higher, though not statistically significant, so it is thought to be more appropriate to perform the procedure before this period.

Limitations of the study include the low patient number, single center results, and lack of long-term follow up after bar removal.

Conclusion

MIRPC is an effective and successful method with low complication rates for PC patients without benefit from brace treatment. However, though not statistically significant, complication rates may increase in the adult period compared to the pediatric and adolescent periods.

Ethical Approval: The study was approved by the ethical committee of clinical research of the Sağlık Bilimleri University, İstanbul Mehmet Akif Ersoy Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital and it was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. (Ethics Committee Decision Number: 2018/22, date: 08/06/2018).

Author Contributions:

Concept: MA

Literature Review: MA, TA

Design : MA

Technical or material support: MA

Data acquisition: MA, TA

Data analysis and interpretation: MA, TA

Writing manuscript: MA, TA

Critical revision of manuscript: MA

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support

References

- Özkaya M, Bilgin M. Minimally invasive repair of pectus carinatum by modification of the Abramson technique. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13(3):383–387. doi:10.5114/wiitm.2018.75888.
- Nuss D, Kelly Jr RE, Croitoru DP, Katz ME. A 10-year review of a minimally invasive technique for the correction of pectus excavatum. *Journal of pediatric surgery*. 1998;33(4):545-52.
- Abramson H. A minimally invasive technique to repair pectus carinatum. Preliminary report. *Archivos de Bronconeumología ((English Edition))*. 2005;41(6):349-51. Doi: 10.1016/s1579-2129(06)60235-8.
- Yüksel M, Lacin T, Ermerak NO, Sirzai EY, Sayan B. Minimally invasive repair of pectus carinatum. *The Annals of thoracic surgery*. 2018;105(3):915-23. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.10.003.
- Bilgin M, Oral A. Early results of minimal invasive surgery in patients with pectus carinatum. *Türk Gogus Kalp Damar* 2012;20:307-311. doi 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.058.
- Ravitch MM. Operative correction of pectus carinatum (pigeon breast). *Annals of surgery*. 1960;151(5):705.
- Kravarusic D, Dicken BJ, Dewar R, Harder J, Poncet P, Schneider M, Sigalet DL. The Calgary protocol for bracing of pectus carinatum: a preliminary report. *Journal of pediatric surgery*. 2006;41(5):923-6.
- Martinez-Ferro M, Fraire C, Bernard S. Dynamic compression system for the correction of pectus carinatum. In *Seminars in pediatric surgery* 2008 Aug 1 (Vol. 17, No. 3, pp. 194-200). WB Saunders. Doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.12.019.
- Cohee AS, Lin JR, Frantz FW, Kelly Jr RE. Staged management of pectus carinatum. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(2):315-20.
- Lee RT, Moorman S, Schneider M, Sigalet DL. Bracing is an effective therapy for pectus carinatum: interim results. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(1):184-90.
- Yüksel M, Bostanci K, Evman S. Minimally invasive repair of pectus carinatum using a newly designed bar and stabilizer: a single-institution experience. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2011;40(2):339-42.
- Abramson H, D'Agostino J, Wuscovi S (2009) A 5-year experience with a minimally invasive technique for pectus carinatum repair. *J Pediatr Surg*. 44(1):118–123.
- Abramson H, Aragone X, Blanco JB, Ciano A, Abramson L. Minimally invasive repair of pectus carinatum and how to deal with complications. *J Vis Surg*. 2016;2:64.
- Suh J, Joo S, Lee GD, Haam SJ, Lee S. Minimally Invasive Repair of Pectus Carinatum in Patients Unsited to Bracing Therapy. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;49:92-98.
- Katrancioglu Ö, Akkas Y, Karadayi S, Sahin E, Kaptanoğlu M. Is the Abramson technique effective in pectus carinatum repair? *Asian Journal of Surgery*, 2018;41:1,73-76, ISSN 1015-9584.

Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Aksiyel Spondiloartrit Hastalarının Klinik Özellikleri, Prognostik Faktörler ve Tedavi Yanıtlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical Features, Prognostic Factors, and Treatment Responses of Patients with Axial Spondyloarthritis in Southeastern Anatolia

Orhan ZENGİN¹ , Necmi EŞİYOK² , İbrahim Halil TÜRKBEYLER³ 

¹ Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Gaziantep, TÜRKİYE

² Şanlıurfa Sağlık Müdürlüğü, Personel Hizmetleri Başkanlığı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

³ Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Bölümü, Gaziantep, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Spondiloartritler; aksiyel tutulumun ön planda olduğu, ortak klinik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Spondiloartritlerde klinik, genetik ve çevresel faktörleri araştırmak etyopatogenezi anlamak açısından önemlidir. Aksiyel spondiloartritin ülkemiz verileri kısıtlıdır. Biz bu çalışmada aksiyel spondiloartritin Güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan Adıyaman ili verilerini sunmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi romatoloji kliniğinde takipli ASAS aksiyel spondiloartrit sınıflama kriterlerine göre tanı konulmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalık takibinde Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve c-reaktif protein (CRP) kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmesinde Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 308 hasta dahil edildi. Hastaların 181'i (%58,8) erkek, 127'si (%41,2) kadındı. Medyan (25-75 IQR) yaş 36 (31-45) idi. İlk semptomdan tanı almalarına kadar geçen süre (tanıda gecikme süresi) medyan (25-75 IQR) 4 (3-5,5) yıldır. 110 hastada çalışılan HLA-B27 %43,6 oranında pozitif. HLA-B27 pozitif olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak erkek oranı (%66,7, p=0,025) ve BASFI skoru daha yüksek (p=0,019), tanıda gecikme süresi ise daha düşüktü (p=0,015). Tümör nekrozis faktör inhibitörleri (Anti-TNF) ve Nonsteroid antiinflatuar ilaç alan hasta grupları arasında klinik, laboratuvar, BASDAI ve BASFI parametrelerinde anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Spondiloartritler genç erişkinleri daha fazla etkiler. HLA-B27 ve erkek cinsiyet prognoz açısından önemlidir. Spondiloartritte konvansiyonel tedaviye yanıt olmadığında anti-TNF iyi bir seçenektir. Anti-TNF tedavi ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınmakta ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartrit, Anti-TNF, HLA-B27, Türkiye

Abstract

Background: Spondyloarthritis represents a group of diseases with common clinical, epidemiological, and genetic features, such as involvement of axial skeleton. To understand the etiopathogenesis of spondyloarthritis, we need to know its clinical, genetic, and environmental factors. Our country's data on axial spondyloarthritis is limited. In this study, we aimed to present the data of axial spondyloarthritis in Adıyaman in the Southeastern Anatolia region.

Materials and Methods: The medical records of patients diagnosed with axial spondyloarthritis were retrospectively reviewed according to the Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria in the rheumatology clinic of Adıyaman Training and Research Hospital. The Bath AS Disease Activity Index (BASDAI), erythrocyte sedimentation rate, and c-reactive protein data were collected during the follow-up period. Bath AS Functional Index (BASFI) was used to evaluate the functional status of the patients.

Results: The study included a total of 308 patients, including 181 (58.8%) males and 127 (41.2%) females. The median (25-75 IQR) age was 36 (31-45) years. The median (25-75 IQR) time from the onset of symptoms to diagnosis (delay time in diagnosis) was 4 (3-5,5) years. HLA-B27 was found positive in 43.6% of 110 patients studied. There was a significantly higher percentage of male patients (66.7%, p = 0.025) and a higher BASFI score (p = 0.019) among the HLA-B27-positive patients, and the delay time in diagnosis was lower (p = 0.015). There were no significant differences in the clinical, laboratory, BASDAI, and BASFI parameters between patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs and tumor necrosis factor inhibitors (anti-tumor necrosis factor [anti-TNF]).

Conclusion: Spondyloarthritis affects young adults more frequently. HLA-B27 status and male gender are important for prognosis. Anti-TNF therapy is a good option when there is no response to conventional treatment in spondyloarthritis. Disease activity is controlled and patients' functional capacities are increased with anti-TNF treatment.

Key words: Spondyloarthritis, anti-TNF, HLA-B27, Turkey

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Orhan ZENGİN

Dr. Ersin Aslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bölümü, Gazi Muhtar Paşa Blv. No:37, 27090, Şehitkamil / Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail: drorhanzenigin@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 02.07.2020

Kabul tarihi / Accepted: 25.11.2020

DOI: 10.35440/hutfd.763049

Giriş

Spondiloartritler (SpA); aksiyel tutulumun ön planda olduğu, ortak klinik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri bulunan bir grup hastalığı tanımlar. Ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), reaktif artrit, enteropatik artrit ve belirlenemeyen SpA günümüzde spondiloartritler içerisinde sayılan belli başlı hastalıklardır. Erkek baskınlığı, entezit, sakroiliak eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit ve HLA-B27 ile güçlü ilişki bu ortak özelliklerin önde gelenleridir (1). SpA grubu hastalıklar klinik özelliklerine göre iki alt grupta incelenirler. Sakroiliit ile spondilit semptom ve bulgularının ön planda olduğu aksiyel SpA ve periferik eklemlerin tutulumunun ön planda olduğu periferik SpA olarak sınıflandırılır (2). AS spondiloartritlerin prototipidir. Prevalansı %0,1-%0,9 arasında değişen oranlarda bildirilmiş olup, romatoid artritinden en sık görülen ikinci inflamatuvar eklem hastalığıdır (3). Tanı çoğu kez geç konmaktadır. Semptom başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre ortalama 5-8 yıldır (4).

Spondiloartritlerin tedavisinde farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları uygulanır. Tedavinin amacı semptom ve inflamasyonu kontrol altında tutmak ve yapısal hasarı engellemektir. Farmakolojik tedavide ilk basamakta nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD) ve sülfasalazin kullanılır. İlk basamak tedavilerine rağmen aktif hastalık durumunda anti-TNF ilaçlar kullanılmaktadır (5).

Bildiğimiz kadarıyla daha önce ülkemizde Güneydoğu Anadolu'da yapılmış SpA hastalarının klinik özelliklerini inceleyen bir çalışma yoktur. Bu çalışmada Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde aksiyel SpA tanısıyla takip edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri, prognostik faktörler ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada, romatoloji polikliniğinde takipli ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterlerine göre tanı konulmuş hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu kriterler göre 45 yaş öncesinde başlayan 3 aydan uzun süreli bel ağrısı olan görüntüleme yöntemlerinde sakroiliit saptanan hastalarda ≥ 1 SpA bulgusu olması veya HLA-B27 pozitif olan hastalarda ≥ 2 SpA bulgusu olması yeterlidir. SpA özellikleri : inflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, üveit, daktilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, NSAİD'lere iyi yanıt, ailede SpA hikayesi, HLA-B27 pozitifliği, C-reaktif Protein (CRP) yüksekliğidir (6).

Çalışmaya 18 yaş üstü tüm hastalar alındı ve çalışmaya toplam 308 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki yaşları, semptom başlangıç yaşı, semptomları, periferik tutulum, üveit, HLA-B27 pozitifliği, aile öyküsü, tanı aldıktan sonraki tedaviler ile tedavi yanıtları, ilaçlara bağlı gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastalar aldıkları tedavilere göre 3 gruba ayrıldı. NSAİD alanlar grup 1, NSAİD ve sülfasalazin alanlar grup 2, anti-TNF tedavisi alan hastalar (anti-TNF monoterapisi alanlar veya ek olarak NSAİD ve/veya sülfasalazin alanlar) grup 3

olarak sınıflandırıldı. Tedavi almayan (9 hasta) ve sadece sülfasalazin alanlar (9 hasta) bu sınıflandırmaya dahil edilmedi.

Hastalık takibinde ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI) (7), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP kullanıldı. Hastaların fonksiyonel durum değerlendirmesinde Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI) kullanıldı (8).

Çalışma için etik kurulu onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan 2018/8-1 nolu karar ile alınmıştır. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20 yazılımı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemle (Kolmogorov-Smirnov) incelendi. Çalışmada sürekli değişkenler medyan (25-75 IQR), kategorik değişkenler sayı (%) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney u testi kullanıldı. İki gruba karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare ve Fisher testleri ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 308 hasta dahil edildi. Hastaların 181'i (%58,8) erkek, 127'si (%41,2) kadındı. Medyan (25-75 IQR) yaş 36 (31-45) idi. İlk semptomdan tanı almalarına kadar geçen süre (tanıda gecikme süresi) medyan (25-75 IQR) 4 (3-5,5) yıldır. Tanı alma yaşı ise medyan (25-75 IQR) 31 (27-40) idi. HLA-B27 hastaların 110'unda çalışılmıştı, 48 hastada (%43,6) pozitifti. Aile öyküsü olanların oranı %12,3 (38) idi (tablo 1). Hastalardan 21'inde (%6,8) aksiyel SpA ile birlikte psöriazis, 5 hastada (%1,6) ise birlikte inflamatuvar barsak hastalığı vardı.

Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde 62 (%20,1) hastada entezit saptandı. Periferik eklem tutulumu 20 hastada (%6,5) mevcuttu. Üveit ise 20 hastada (%6,5) gözlemlendi. Sakroiliit 203 hastada (%65,9) manyetik rezonans (MR) ile, 105 hastada (%34,1) ise direkt grafi ile saptanmıştı. Hastalarda radyografik kalça eklemi tutulum oranı %3,9 (12) idi. Eşlik eden hastalıklarda en sık fibromiyalji vardı (25 - %8,1). Onu sırasıyla ailevi akdeniz ateşi (FMF) (5 - %1,6), hipertansiyon (2 - %0,6) ve diyabet (2 - %0,6) izlenmektedir.

Hastalarda takip parametreleri medyan (25-75 IQR) BASDAI 4,2 (3,3-5,5), BASFI 3,7 (3,02-5,2) bulundu. ESR medyan (25-75 IQR) 13 (11-13) mm/st idi. CRP medyan (25-75 IQR) 3,1 (2,2-6,1) mg/dl idi. Parametreler arasındaki ilişkiye bakıldığında BASDAI ve BASFI arasında ($r=0,703$, $p=0,000$), BASFI ile CRP arasında ($r=0,131$, $p=0,021$) ve ESR ile CRP arasında ($r=0,484$, $p=0,000$) pozitif korelasyon saptandı. BASDAI ile CRP ($r=0,063$, $p=0,274$) ve ESR ($r=0,018$, $p=0,753$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. BASFI ile ESR arasında ($r=0,089$, $p=0,122$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastalar HLA-B27 pozitifliğine göre karşılaştırıldığında yaş,

tanı yaşı, periferik eklem tutulumu, entezit, üveit, BASDAI, ESR ve CRP düzeyleri açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,845$, $p=0,583$, $p=0,171$, $p=0,826$, $p=0,236$, $p=0,185$, $p=0,452$, $p=0,740$). HLA-B27 pozitif olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak erkek oranı (32, %66,7) kadınlardan (16, %33,3) yüksekti ($p=0,025$). Ayrıca HLA-B27 pozitif olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak BASFI skoru daha yüksek ($p=0,019$) ve tanıda gecikme süresi daha düşüktü ($p=0,015$) (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Hastalar (n=308)
Yaş	36 (31-45)
Tanı yaşı	31 (27-40)
Tanıda gecikme süresi (yıl)	4 (3-5,5)
Cinsiyet	
Erkek	181 (%58,8)
Kadın	127 (%41,2)
HLA B27 pozitifliği	48 (%43,6)
Aile öyküsü	38 (%12,3)
Periferik artrit	20 (%6,5)
Entezit	62 (%20,1)
Üveit	20 (%6,5)
Kalça eklemi tutulumu	12 (%3,9)
BASDAI	4,2 (3,3-5,5)
BASFI	3,7 (3,02-5,2)
ESR (mm/st)	13 (11-13)
CRP (mg/dl)	3,1 (2,2-6,1)

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir.

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi.

Tablo 2. HLA B27 pozitifliğine göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	HLA B27 pozitif (n=48)	HLA B27 negatif (n=62)	p değeri
Yaş	37,5 (32,2-46)	37 (32-46)	0,845
Tanı yaşı	33 (28,2-40,7)	33,5 (27,7-40)	0,583
Tanıda gecikme süresi (yıl)	3,7 (3-5,7)	5 (3,8-6,2)	0,015*
Cinsiyet			
Erkek	32 (%66,7)	28 (%45,2)	0,025*
Kadın	16 (%33,3)	34 (%54,8)	
Periferik artrit	1 (%2,1)	5 (%8,1)	0,171
Entezit	10 (%20,8)	14 (%22,6)	0,826
Üveit	5 (%10,4)	2 (%3,2)	0,236
BASDAI	4,2 (3,3-5,2)	4,1 (3,2-5)	0,185
BASFI	4,2 (3,1-5,9)	3,2 (2,3-4,2)	0,019*
ESR (mm/st)	13 (11,2-18,7)	13 (10-17)	0,452
CRP (mg/dl)	3 (2-6,3)	3 (2,3-7)	0,740

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir. * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi.

Hastalar cinsiyete göre karşılaştırıldığında yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, periferik eklem tutulumu, entezit, üveit, BASDAI, BASFI, ESR ve CRP düzeyleri açısından benzerdi (sırasıyla $p=0,331$, $p=0,220$, $p=0,238$, $p=0,078$, $p=0,900$, $p=0,908$, $p=0,862$, $p=0,856$, $p=0,353$, $p=0,518$). Buna karşın HLA-B27 pozitifliği erkeklerde (32, %53,3) kadınlara (16, %32,0) göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti ($p=0,025$) (Tablo 3).

Tedavide ilaçlardan en fazla kullanılanı 99 hasta (%32,1)

ile NSAİD+sülfasalazin kombinasyonuydu. Onu sırasıyla 97 (%31,5) NSAİD, 70 (%22,7) anti-TNF+NSAİD, 15 (%4,9) anti-TNF, 9 (%2,9) NSAİD+sülfasalazin+anti-TNF ve 9 (%2,9) sülfasalazin izlemektedir. 9 hasta (%2,9) ise tedavi almıyordu. Anti-TNF tedavisi alan hastaların dağılımı 25 (%8,1) adalimumab, 25 (%8,1) etanercept, 22 (%7,1) infliximab, 14 (%4,5) golimumab ve 7 (%2,3) sertolizumab şeklindeydi. Hastaların %6,8'i (21) steroid tedavisi almaktaydı. NSAİD kullanan hastalarda en sık rastlanan yan etki gastrointestinal intoleranstı. Sülfasalazin kullananlarda cilt reaksiyonu 7 (%2,3) ve gastrointestinal yakınmalar görülmüştü.

Tedavi grupları arasında (grup 1,2,3) BASDAI, BASFI, CRP, ESR, yaş, tanı yaşı, tanıda gecikme süresi, cinsiyet, HLA-B27 pozitifliği, periferik artrit, entezit, üveit açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,064$, $p=0,066$, $p=0,429$, $p=0,979$, $p=0,069$, $p=0,123$, $p=0,758$, $p=0,110$, $p=0,196$, $p=0,089$, $p=0,340$, $p=0,438$) (Tablo 4).

Tartışma

Spondiloartrit grubu hastalıklar toplumun %2-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır (2). SpA' da klinik, genetik ve çevresel faktörleri araştırmak hastalığın patogenezini anlamak açısından önemini korumaktadır. Biz bu çalışmada literatür bilgileri ülkemizde kısıtlı olan aksiyel SpA'nın güneydoğu Anadolu bölgesinde yer alan Adıyaman ili verilerini sunmayı amaçladık.

Spondiloartritte birlikte psöriazis varsa psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı varsa enteropatik artrit kabul edilir. Klinik bulgularda sakroiliit ve spondilit baskın olan aksiyel SpA 'ya sakroiliit direkt grafide saptanmışsa radyografik aksiyel SpA denir. Sakroiliit MR'da saptanmışsa hasta non radyografik aksiyel SpA kabul edilir. Eşlik eden hastalık yok ve SpA radyografik ise AS olarak adlandırılmaktadır (2,9). Çalışmamızda 105 hastada (%34,1) radyografik aksiyel SpA (AS), 203 hastada (%65,9) non radyografik aksiyel SpA, 21'inde (%6,8) aksiyel tutulumlu psöriatik artrit ve 5 hastada (%1,6) ise aksiyel tutulumlu enteropatik artrit vardı.

Tablo 3. Cinsiyete göre hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=127)	Erkek (n=181)	p değeri
Yaş	37 (31-46)	35 (31-43)	0,331
Tanı yaşı	33 (28-40)	31 (27-39)	0,220
Tanıda gecikme süresi (yıl)	4 (3-6)	4 (3-5)	0,238
HLA B27 pozitifliği	16 (%32,0)	32 (%53,3)	0,025*
Periferik artrit	12 (%9,4)	8 (%4,4)	0,078
Entezit	26 (%20,5)	36 (%19,9)	0,900
Üveit	8 (%6,3)	12 (%6,6)	0,908
BASDAI	4,3 (3,3-6)	4,2 (3,3-5,5)	0,862
BASFI	3,6 (3,1-5,1)	3,8 (2,7-5,4)	0,856
ESR (mm/st)	13 (11-19)	13 (11-18)	0,353
CRP (mg/dl)	2 (2-6)	3 (2-6)	0,518

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir. * $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi.

Ankiloza spondilitte hastalık bulguları geç adolesan veya erken erişkinlik döneminde başlar ve yaklaşık 28 yaşlarında zirve yapar. 16 yaş öncesi veya 45 yaş sonrası başlaması çok nadirdir (10). Hastaların %20'sinde pozitif aile öyküsü vardır. Cinsiyetler dağılımında eski çalışmalarda erkek-kadın oranının 2:1 ile 3:1 arasında gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan Amerikan kökenli bir çalışmada erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (11,12). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise erkek/kadın oranı 3,4/1 bulunurken, ortalama tanı yaşı 32,4 tanıda gecikme süresi ise 4,6 yıl olarak tespit edilmiştir (13). Çalışmamızda hastaların yaş medyan (25-75 IQR) 36 (31-45) literatürle uyumludur. Tanı yaşı [medyan 31 (IQR : 27-40)] ve tanıda gecikme süresi [medyan 4 (IQR : 3-5,5) yıl] ülkemizde yapılan çalışmaya benzerdir ve hastalığın genç erişkinlik döneminde başladığını göstermektedir. Aile öyküsü çalışmamızda literatür %12,3 bulundu; bu sonuç önceki çalışmalara yakındır. Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı (%58,8) kadın hasta oranından (%41,2) yüksek bulunmuştur ve son zamanlarda yapılan yeni çalışmalara benzer şekilde farkın azaldığı düşünülmektedir.

Spondiloartrit kliniğinde başlıca muskuloskeletal semptomlar, cilt ve mukoza lezyonları, göz ve barsak mukozası tutulumudur. En sık görülen muskuloskeletal lezyonlar inflamatuvar bel ağrısı, periferik artrit, daktilit ve entezittir. Periferik artrit çoğunlukla alt ekstremitte büyük eklemleri tutan, asimetrik oligoartrit şeklinde görülür (14). Bir çalışmada periferik eklem tutulumu hastaların %10-20 sinde olduğu ve hastalık seyri %30-40'lara vardığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise periferik artrit %47 olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hastaların %15,6'sında periferik eklem tutulumu bulunmuştur (13,15,16). Entezit en sık topuk ağrı ve şişliği ile seyreden aşıl tendinit olarak prezente olur (17). Yapılan bir çalışmada entezit sıklığı %42 olarak bildirilmiştir (16). Kalça ağrısı AS hastalarının %25-35'inde izlenir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Zaman içinde kalçada fleksiyon deformiteleri gelişebilir bazı hastalarda kalça replasman cerrahisi gerekebilir (18). Mevcut çalışmada periferik artrit (%6,5), entezit (%20,1) ve kalça eklemi tutulumu (%3,9) bu verilere göre daha düşük oranda bulunmuştur. Hasta sayısının az olması veya etnik nedenler bunun nedeni olabilir.

Anterior üveit AS' en sık görülen ekstraartiküler tutulumdur. AS hastalarının %15-33'ünde hastalığın herhangi bir döneminde görülebilir. Gözde kızarıklık ve ağrı ile gösteren anterior üveit tekrarlayıcı vasıftadır (19). Kore kökenli bir çalışmada üveit oranı %29 bulunurken ülkemizde yapılan bir çalışmada %12,8 oranında bulunmuştur (13,16). Çalışmamızda üveit oranı %6,5'dir ve önceki çalışmalara göre düşük görünmektedir. Çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı, etnik ve çevresel faktörler bunda etkili olabileceğini düşünüyoruz.

Spondiloartrit ile HLA-B27 arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki AS'de en belirgindir. SpA grubundaki di-

ğer hastalıklarda ise azalmış sıklıkta da olsa HLA-B27 ilişkisi mevcuttur. Toplumda HLA-B27 sıklığı %6-8 iken, AS'li hastalarda kuzey Avrupa ülkelerinde %90-95 bulunmaktadır (1,3). Ancak batılı ülkelerle göre ülkemizde HLA-B27'nin daha az oranda pozitif olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca HLA-B27 ile klinik özellikler arasında da bağlantı vardır.

Tablo 4. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve grupların karşılaştırılması

	NSAİD (Grup 1, n=97)	NSAİD+sülfasalazin (Grup 2, n=99)	Anti-TNF ± (NSAİD ± sülfasalazin) (Grup 3, n=94)	p değeri
Yaş	36 (31,5-44)	36 (32-46)	35 (31-45,2)	0,069
Tanı yaşı	32 (28-40)	31 (28-40)	31 (24,7-39,2)	0,123
Tanıda gecikme süresi (yıl)	4 (3-6)	4 (3-6)	4 (3-5,2)	0,758
Cinsiyet				
Erkek	55 (%56,7)	52 (%52,5)	62 (%65,9)	0,110
Kadın	42 (%43,3)	47 (%47,5)	32 (%34,1)	
HLA B27 pozitifliği	19 (%37,5)	8 (%36,6)	15 (%45,9)	0,196
Periferik artrit	5 (%5,2)	7 (%7,1)	6 (%6,3)	0,089
Entezit	17 (%17,5)	23 (%23,2)	17 (%18)	0,340
Üveit	5 (%5,2)	8 (%8,1)	6 (%6,3)	0,438
BASDAI	4,2 (3,3-5,4)	4,4 (3,5-6,1)	3,8 (3,2-5,1)	0,064
BASFI	3,8 (3,1-5,2)	3,8 (3,1-5,2)	3,6 (2,5-5,3)	0,066
ESR (mm/st)	12 (9-15)	14 (12-19)	13 (10-19)	0,979
CRP (mg/dl)	3 (2-5,6)	3,2 (2,1-6,3)	3 (2-6,6)	0,429

Değerler medyan (25-75 IQR) veya sayı (%) olarak verilmiştir. *p < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı.

Anti-TNF: Tümör nekrozis faktör inhibitörleri, NSAİD: nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, ESR: eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: c-reaktif protein, BASDAI: Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath AS Fonksiyonel İndeksi

HLA-B27'nin artrit ve üveit ile ilişkili olduğu bulunmuştur (21). Bunu yanında ülkemizde yapılan bir çalışmada FMF hastalarında HLA-B27'nin sakroiliit gelişmesinde ve SpA şiddetinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (22). Bizim hastalarımızda HLA-B27 pozitifliği %43,6'dı, fakat sadece 110 hastada test çalışılmıştı. Buna rağmen önceki Türkiye çalışmaları da bildirildiği gibi ülkemizde Avrupa ülkelerine göre daha az oranda HLA-B27 pozitifliği olduğu söylenebilir. Öte yandan çalışmamızda HLA-B27 pozitif ve negatif olan grup kıyasladığımızda ; klinik bulgular (periferik artrit, entezit, üveit) ve hastalık aktivite parametreleri (BASDAI, ESR, CRP) benzerdi. Buna karşın HLA-B27 pozitif olanlarda tanıda gecikme süresi daha kısa (p=0,015), erkek cinsiyet hakimiyeti daha fazla (%66,7, p=0,025) ve fonksiyonel indeksleri (BASFI) daha yüksekti (p=0,019). Daha önce yapılan benzer bir çalışmada ise Arevalo ve ark. periferik artritli HLA-B27 negatif grupta daha sık saptamışlar ancak entezit ve üveit açısından iki

grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (23). Bu sonuçlara göre HLA-B27'nin hastalığın kötü seyirli olduğu erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğünü, şiddetli semptomlar neden olarak tanı süresinin kısaltılabileceğini ve hızlı hastalık seyri olduğu için hastaların fonksiyonel durumlarında kötüleşmeye neden olabileceğini göstermektedir.

Ankilozan spondilitte cinsiyet hastalık prezantasyonunda farklılığa yol açar. Hastalık kadınlarda genelde daha hafif seyreder, daha geç yaşlarda başlar ve tanı daha geç olmaktadır (24). Her ne kadar çalışmada cinsiyetler arasında tanı yaşı, tanıda gecikme süresi ve klinik bulgular (periferik artrit, entezit, üveit) açısından anlamlı fark saptanmasa da; hastalık aktivite parametreleri (BASDAI, ESR, CRP) ve BASFI değerleri erkeklerde daha yüksekti. Ayrıca erkek hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak, SpA şiddetinde rolü olduğu düşünülen HLA-B27 pozitifliği (%53,3 , p=0,025) yüksekti. Neticede erkek cinsiyette daha şiddetli hastalık aktivitesi ve daha kötü prognoz görülebilir.

Spondiloartritlerde özellikle aksiyel tutulumu olan hastalarda ilk basamak tedavi NSAİD'dir. NSAİD'lerin hem analjezik hem de anti inflamatuvar etkileri vardır. En sık yan etkileri gastrointestinal sistemde rahatsızlık, gastrit, ülser, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğudur (25). Sülfasalazin aksiyel belirtilerde etkin değildir ancak periferik eklem tutulumunda ve anterior üveiti olan hastalarda faydalı bulunmuştur (25,26). Kullanıma girmesiyle SpA tedavisinde yeni bir dönem başlatan anti-TNF ilaçlar büyük bir oranında semptom ve bulguların düzelmesine yardımcı olmaktadır. Anti-TNF'ler genellikle NSAİD ve sülfasalazin etkin olmadığı durumlarda kullanılırlar (27). Hasta grubumuzda mevcut önerilere uygun olarak tedaviler kullanılmaktaydı. Tedavi gruplarını karşılaştırdığımızda grup 1 (NSAİD), grup 2 (NSAİD+sülfasalazin) ve grup 3 (anti-TNF) arasında demografik, klinik, laboratuvar, aktivite skorları ve fonksiyonel değerlendirme skoru parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ama anti-TNF grubunda ortalama değer olarak erkek baskınlığı (%65), HLA-B27 pozitifliği (%45,9) daha yüksekti. O yüzden anti-TNF grubunda daha kötü prognoz potansiyeli olan hastalar olmasına rağmen tedavi etkisiyle hastalık aktivitesi kontrol altına alındığı ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri artırdığı söylenebilir.

C-reaktif protein ve ESR' nin yanında hastalık aktivite değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan indeks BASDAI'dir. BASDAI hastanın son bir haftadaki eklem ağrıları, genel durumunu, yorgunluk düzeyini, sabah tutukluğunu değerlendiren bir soru ölçeğidir. BASDAI indeksinde 4'ün üzerindeki sonuçlar aktif hastalık göstergesidir (7). Hastalarının fonksiyonel durum değerlendirmesi için BASFI geliştirilmiştir. BASFI, hastaların son bir haftalık günlük yaşamlarındaki fonksiyonlarını saptamak için hastalara soruların değerlendirilmesiyle elde edilmektedir (8). Çalışmada ESR ile CRP arasında (p=0,000) pozitif ilişki varken, BASDAI ile CRP ve ESR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bu bize hastalık aktivitesi yüksek olsa bile

akut faz yanıtının yüksek olmayabileceğini göstermektedir. BASDAI ve BASFI arasında (p=0,000) ve BASFI ile CRP arasındaki (p=0,021) pozitif korelasyon ise fonksiyonel olarak kısıtlanmış hastalarda genel olarak hastalık aktivitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamıza göre; SpA'da 2-3. dekad ve erkek cinsiyet ön planda görünmektedir. HLA-B27 pozitifliği önceki Türkiye verileri gibi Avrupa'ya göre düşüktür. HLA-B27 pozitifliği ve erkek cinsiyet kötü prognoz etkeni olabilirler. SpA'da konvansiyonel tedaviye yanıt olmadığında anti-TNF tedavi başlanması değerlendirilmelidir. Uygun hastalarda Anti-TNF tedaviler klinik belirti ve bulguları iyileştirmekte ve hastanın fiziksel fonksiyonunu iyileştirmektedir. Ülkemizde SpA'lı hastalarda klinik özellikler, HLA-B27 sıklığı ve tedavi yanıtı ilişkisini inceleyen daha geniş popülasyonlu çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta sayısının az olması dışında HLA-B27 her hastaya yapılmamış olması kısıtlılık olarak düşünülebilir. Ayrıca daha uzun takip süreli hasta verileri prognoz ve tedavi yanıtları açısından daha yol gösterici olabilir.

Etik onam: Çalışma için etik kurulu onayı Adıyaman Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan 20/11/2018 tarih ve 2018/8-1 nolu karar ile alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: O.Z.

Literatür Tarama: O.Z.

Tasarımı: O.Z.

Veri toplama: O.Z.

Veri analizi ve yorumlama: O.Z. , N.E.

Makale yazımı: O.Z. , N.E. , İ.H.T

İçeriğin eleştirel incelenmesi: O.Z. , N.E. , İ.H.T

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Keser G. Spondiloartritlerin sınıflandırılması. Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji. 2004;4(1):1-12.
2. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. N Engl J Med. 2016; 374(26): 2563-2574.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. Arthritis Rheum. 1998;41(1):58-67.
4. Guillemin F, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. Arthritis Rheum. 1990;33(7):1001-6.
5. B Elbey. Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. Dicle Tıp Dergisi. 2015;42(1):123-127.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-783.
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in

- ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
8. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.
 9. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2014;48(49): 128-33.
 10. Gran JT, Husby G. The Epidemiology of ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;22(5):319-34.
 11. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum.* 2012;64(5):1407.
 12. Kidd B, Mullee M, Frank A, Cawley M. Disease expression of ankylosing spondylitis in males and females. *J Rheumatol.* 1988;15(9):1407-1409.
 13. Çağlar N, Burnaz Ö, Akın T, Özgönel L, Çetin E, Aytekin E, ve ark. Ankilozan spondilitli hastalara ait demografik veriler, klinik özellikler ve medikal tedavileri. *İstanbul Tıp Dergisi.* 2011;12(1):19-2.
 14. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10):1218.
 15. Ginsburg WW, Cohen MD. Peripheral arthritis in ankylosing spondylitis. A review of 209 patients followed up for more than 20 years. *Mayo Clin Proc.* 1983;58(9):593-6.
 16. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine.* 2010;77(3):235-40.
 17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
 18. Vander Cruyssen B, Muñoz-Gomariz E, Font P, Mulero J, Vlam K, Boonen A, et al. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):73-81.
 19. Sampaio-Barros PD, Conde RA, Bonfiglioli R, Bertolo MB, Samara AM. Characterization and outcome of uveitis in 350 patients with spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2006;26(12): 1143-1146.
 20. Akar S, Igci YZ, Sari I, Geyik E, Tas M, Solmaz D, et al. Do major histocompatibility complex tag single nucleotide polymorphisms accurately identify HLA-B27 in the Turkish population? *Int J Rheum Dis.* 2017;20(12):2035-2039.
 21. Breban M, Said-Nahal R, Hugot JP, Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(3): 575-94.
 22. Kaşifoğlu T, Çalışır C, Cansu D, Korkmaz C. The frequency of sacroiliitis in familial Mediterranean fever and the role of HLA-B27 and MEFV mutations in the development of sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(1):41-46.
 23. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, et al ; REGISPONSER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):221.
 24. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):449-454.
 25. Lavie F, Pavy S, Dernis E, Goupille P, Cantagrel A, Tebib J, et al. Pharmacotherapy (excluding biotherapies) for ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2007;74(4):346-352.
 26. Ozgocmen S, Akgul O, Altay Z, Altindag O, Baysal O, Calis M, et al. Expert opinion and key recommendations for the physical therapy and rehabilitation of patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(3):229-38.
 27. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Research & Therapy.* 2005;7(3):439-44.

Pedriatrik Ürolitiazis Tedavisinde Beden Dışı Şok Dalga Litotripsisi (ESWL) Sonuçlarımız: Tek Merkez Deneyimi

The Results of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) in Pediatric Urolithiasis Treatment: A Single Center Experience

İsmail YAĞMUR¹, Mehmet DEMİR¹, Bülent KATI¹, İbrahim Halil ALBAYRAK¹,
Mehmet Kenan EROL², Halil ÇİFTÇİ¹

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

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada amacımız ürolitiazis nedeniyle ESWL uyguladığımız çocukların tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve metod: Ekim 2018–Ekim 2020 tarihleri arasında anestezi altında ESWL uygulanan çocukların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar ESWL başarısına göre iki gruba ayrılarak yaş, cinsiyet, taş boyutu, taş lokalizasyonu, komplikasyonlar ve ek müdahaleler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun 34(%68)'ü erkek, 16(%32)'sı kız idi. Hastaların ortalama yaşı 8,8±5,0 yıl idi. Taşların 29'u sağ, 21'i sol taraftaydı. Taşların 36'sı böbrek, 14'ü ise proksimal üreter yerleşimliydi. ESWL başarılı grupta taş boyutu ortalama 9,4±1,8 mm, başarısız grupta ise 13,8±3,2 mm olarak saptandı(p<0,05). 10 mm'nin altındaki taşlarda ESWL başarısı %90 iken, 10 mm üzerindeki taşlarda %56,7 olarak bulundu(p<0,05). Toplam başarı % 70 idi. Yaş, cinsiyet, taşların tarafı ve lokalizasyonları ile ESWL başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0,05). İki hastada taş yolu, 1 hastada üriner enfeksiyon ve 5 hastada geçici hematüri görüldü.

Sonuç: Ürolitiazisli çocuklarda ESWL etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Taş boyutu başarıyı etkileyen önemli bir faktördür. Özellikle ≥10 mm taşlarda, seans başına maksimum yararlanmayı sağlayacak ve başarısız bir uygulamanın önüne geçebilecek öngörüyü ortaya çıkaracak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek taşı, Pedriatrik, Şok dalga, Litotripsisi

Abstract

Background: Our aim is to evaluate the treatment results of children who underwent ESWL for urolithiasis

Materials and Methods: Records of children who underwent ESWL between October 2018 and October 2020 were retrospectively reviewed. The patients were divided into two groups according to success and compared in terms of age, gender, stone size, stone location, complications, and additional interventions.

Results: Of the 50 cases, 34(68%) were boys and 16(32%) were girls. The mean age was 8.8 ± 5.0 years. 36 of the stones were located in the kidney and 14 were in the proximal ureter. The average stone size was 9.4±1.8 mm in the successful ESWL group and 13.8±3.2 mm in the unsuccessful group (p < 0.05). While the success was 90% for stones less than 10 mm, it was found to be 56.7% for stones over 10 mm (p < 0.05). Total success was 70%. There was no significant correlation between age, gender, side and localization of stones and ESWL success (p > 0.05).

Conclusion: ESWL is an effective and safe treatment method for children with urolithiasis. Stone size is an important factor affecting success. Especially for stones ≥10 mm, there is a need for studies that will provide the maximum benefit per session and reveal the predictions that can prevent an unsuccessful application.

Key words: Urolithiasis, Pediatric, Shock wave, Lithotripsy

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. İsmail YAĞMUR

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

Tel: 04143444867

e-mail:

dr_iyagmur@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:

03.03.2021

Kabul tarihi / Accepted:

29.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.890317

Bu çalışma 01-04 Nisan 2021 tarihleri arasında online olarak düzenlenen 14. ULUSAL ENDOÜROLOJİ KONGRESİ'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Üriner sistem taş hastalığı görülme sıklığı bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte prevalansı %2 - %20 arasında değişmektedir (1). Yüksek insidans ve prevalans oranları beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik koşullar, su tüketimi ve sıcak iklim koşulları ile ilişkilidir (2). Taş hastalığına sahip popülasyonun % 2-3' ünü çocuklar oluşturmaktadır (3). Son dönemdeki çalışmalarda çocukluk çağı üriner sistem taş hastalığı sıklığının artmakta olduğu bildirilmektedir (4,5). Bu durum özellikle bizimde içinde bulunduğumuz endemik taş kuşağındaki ülkelerde önemli problemleri beraberinde getirmektedir.

Çocuklarda böbrek taşlarının tedavisinde Beden dışı şok dalga litotripsisi (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: ESWL), Üreterorenoskopi (URS), Retrograd İntrarenal Cerrahi (RIRC), Perkütan Nefrolitotomi (PNL), açık veya laparoskopik taş cerrahileri uygulanmaktadır. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler, tedavi seçeneklerini açık cerrahilerden minimal invaziv cerrahilere yönelme şeklinde değiştirmiştir. Hatta ESWL'nin minimal invazivden ziyade non-invaziv bir yöntem olduğu da vurgulanmaktadır (5).

İlk kez 1980 yılında uygulamaya girdiği bilinen ESWL'nin, çocuklardaki kullanımına 1986 yılında Newman ve arkadaşları tarafından başlanmıştır (6). Yıllar içerisinde, çocuklardaki yüksek başarı oranlarının ve düşük komplikasyon oranlarının bildirilmesiyle birlikte ilk tercih tedaviler arasına girmiştir (7). Ürolitiazisli çocuklarda etkin bir tedavi sonrasında bile yüksek rekürrens görülebilmesi nedeniyle, ESWL gibi minimal invaziv bir prosedürün ilk tercih olarak kullanılması akılcı bir yaklaşımdır.

Fakat ESWL başarısını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar taşın boyutu, lokalizasyonu, bileşenleri, üriner sistem anatomisi, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), taş cilt mesafesi ve ESWL ekipmanı olarak bildirilmiştir (8-11). Ayaktan uygulanabilirliği, sedoaneljezinin yeterliliği, tekrarlanabilir oluşu ve diğer tedavi seçeneklerine kıyasla daha az invaziv oluşu önemli avantajlarıdır (12). Taşın distalinde konjenital (üreteropelvik veya ureterovezikal darlık gibi) veya başka bir taşa bağlı obstrüksiyon bulunması, üriner enfeksiyon ve kanama diyatezi gibi durumlarda uygulanması kontrendikedir (13).

Kliniğimizde yaklaşık 20 yıldır erişkin ESWL ve son iki yıldır da anestezi altında pediatrik ESWL yapılmaktadır. Bu çalışmada ürolitiazis nedeniyle anestezi altında ESWL uyguladığımız çocukların tedavi

sonuçlarını, komplikasyonlarını ve başarıyı etkileyen faktörleri araştırarak, yöntemin etkinlik ve güvenilirliğinin sunulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde Ekim 2018 – Ekim 2020 tarihleri arasında, böbrek veya proksimal üreter taşı nedeniyle ESWL tedavisi uygulanmış hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Anestezi ile ESWL tedavisi uygulanmış, 18 yaş altındaki ve en az 3 ay süreyle takibi bulunan çocuk olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (01.02.2021 tarih, HRU/21.03.22).

Tüm ESWL işlemleri bir elektrohidrolik litotriptör olan ELMED multimed klasik (Elmed Medikal Sistemleri, Ankara, Türkiye) cihazı ile supin pozisyonunda uygulandı. Odaklama işlemi için ultrasonik ve/veya floroskopik yöntem kullanıldı. Kliniğimizde pediatrik yaş grubunda 2 cm den küçük taşlara ESWL tedavisi önerilmektedir.

Hastalar anamnez, fizik muayene, serum üre-kreatinin ölçümleri, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü ile değerlendirildi. Üriner enfeksiyon saptanan olgularda kültür-antibiyoqram sonucuna uygun tedavi verildi ve işlem öncesi tüm hastalarda idrar sterilizasyonu sağlandı. Üriner sistem taş hastalığı tanısı Direk üriner sistem grafisi (DÜSG), Ultrasonografi (US) ve/veya düşük doz kontrastsız Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile konuldu. İşlem öncesi ciddi hidronefrozu olan ve obstrüksiyon düşünülen olgulara JJ stent konuldu.

ESWL işlemi tüm olgulara sedoaneljezi altında uygulandı (midazolam 0,2–0,3 mg / kg, ketamin 1 mg / kg, alfentanil 1–2 µg / kilogram). ESWL enerjisi 14 – 21 kilowatt (kV) arasında, 80/dk hızında ve 1800 vuru/seans şeklinde uygulandı. Tüm olgularda enerji düşük seviyeden başlayarak tedrici olarak artırıldı. Tüm hastalar vital bulgular ve olası kardiyak aritmiler açısından monitorize edildi ve uygun sıvı replasmanı yapıldı. Çocuklar işlem sonrası 2 saat süreyle gözlem altında tutuldu.

Seanslar sonrasında birinci haftada, DÜSG ve USG ile taşlar fragmentasyon açısından değerlendirildi. Beş mm veya daha büyük fragman varlığında, seans aralarında en az 15 gün ve en fazla 3 seans olacak şekilde, tekrar ESWL uygulandı. Tüm hastalar son ESWL seansından 3 ay sonra değerlendirildi. Görüntüleme taş fragmanlarının olmaması ile üriner enfeksiyon ve obstrüksiyona neden olmayan klinik olarak önemsiz 4 mm' den küçük fragmanların

varlığı başarı olarak kabul edildi (14). Seanslar sonrası taşların kırılmaması veya 5 mm ve üzerinde taş bulunması başarısızlık olarak kabul edildi.

Olgular ESWL başarılı ve başarısız olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, VKİ, taş boyutu, lokalizasyonu, komplikasyonlar ve ek müdahale gerekliliği açısından karşılaştırıldı. Ayrıca hastalar taş boyutuna göre <10 mm ve ≥10 mm şeklinde yine 2 gruba ayrılarak başarı oranları açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler için ki kare, sürekli değişkenler için student t testi uygulandı ve p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 50 olgunun 34 (%68)' ü erkek, 16 (%32)' sı kız idi. Hastaların ortalama yaşı 8,8±5,0 yıl idi. Taşların 29' u sağ, 21' i sol taraftaydı. Taşların 36 tanesi böbrek, 14 tanesi ise proksimal üreter yerleşimliydi. Hasta ve taşların özellikleri **Tablo 1'** de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastalar ve Taşların Özellikleri

	No	Oran
Hasta/renal ünite sayısı	50/50	%100
Ortalama yaş (yıl)	8,8±5,0	
Cinsiyet		
Kız	16	%32
Erkek	34	%68
Taş yönü		
Sağ	29	%58
Sol	21	%42
Ortalama taş boyutu (mm)	10,7±3,0	
Taş lokalizasyonu		
Pelvis	25	%50
Üst kaliks	2	%4
Orta Kaliks	5	%10
Alt Kaliks	4	%8
Proksimal Üreter	14	%28

Taş boyutu 20 hastada <10 mm iken, 30 hastada ≥10 mm idi. 10mm' nin altındaki taşlarda ESWL başarısı %90 iken, 10mm ve üstündeki taşlarda %56.7 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel anlamlı idi (p<0,05) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Taş boyutuna göre ESWL sonuçları

Taş boyutu	Olgu sayısı	Taşsızlık Oranı	Ek müdahaleler
<10 mm	n=20	%90	n=2 (%6)
≥10 mm	n=30	%56,7	n=14 (%28)
		P<0,05	p<0,05

ESWL başarılı grupta taş boyutu ortalama 9.4±1.8 mm iken, başarısız grupta 13.8±3.2 mm olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel anlamlı olarak

bulundu (p<0.05). ESWL başarılı olan grupta yaş ortalaması 8.3±5.1 yıl olup, başarısız grupta 10.1±4.9 idi. Aradaki fark istatistiksel anlamlı olarak saptanmadı (p>0,05). Cinsiyet, VKİ, taşların tarafı ve lokalizasyonu ile ESWL başarısı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0,05) (**Tablo 3**).

Tablo 3. ESWL başarısı üzerine etkili faktörler

	ESWL başarılı grup	ESWL başarısız grup	P
Olgu sayısı (n)	35 (%70)	15 (%30)	
Ortalama yaş (yıl)	8,3±5,1	10,1±4,9	p>0,05
Cinsiyet (Kız, Erkek)	11 K, 24 E	5 K,10 E	p>0,05
Ortalama taş boyutu (mm)	9,4±1,8	13,8±3,2	P<0,05*
Taş lokalizasyonu	Pelvis: 18 Kaliks: 6 Proksimal üreter:11	Pelvis: 7 Kaliks: 5 Proksimal üreter:3	p>0,05
Taş yönü	14 sol, 21 sağ	7 sol, 8 sağ	p>0,05
Ortalama seans sayısı	1,4	2,2	
Ortalama vuru sayısı/seans	1800	1800	
Ortalama Güç (kV: kilowatt)	15-17	15-17	

Taş boyutu <10 mm olan olguların sadece 2 (%4)' sinde, ≥10 mm olan olguların ise 12 (%24)' sinde ilave prosedürler gerekli oldu. İşlem öncesi ciddi hidronefrozu olan 3 olguda işlem öncesi JJ stent konuldu. Uygulanan ek müdahaleler **Tablo 4'** de özetlenmiştir.

Tablo 4. Taş boyutuna göre gereken ek müdahaleler

Taş boyutu	İşlemler ve olgu sayıları
<10 mm olanlar	Üreterolitotomi(n=1) Üreteroskopi(n=1)
≥10 mm olanlar	Pre-ESWL JJ stent (n=3) Perkütan Nefrolitotomi (n=5) Retrograd İntrarenal Cerrahi + JJ stent (n=5) Üreteroskopi (n=2)

Tüm seanslar değerlendirildiğinde genel başarı oranı % 70 olarak bulundu. Komplikasyon olarak 2 hastada taş yolu, 1 hastada üriner enfeksiyon ve 5 hastada geçici hematüri görüldü.

Tartışma

Erişkinlerdeki ESWL tedavisinin başarı oranlarının ve komplikasyonlarının iyi bilinmesine rağmen, çocuklardaki ESWL tecrübesi sınırlıdır. Literatürde bildirilmiş birkaç tane geniş seri bulunmaktadır (10). Bizde kliniğimizde yaklaşık 20 yıldır erişkin ESWL uygulamamıza (8, 15) ve endemik taş bölgesinde bulunmamıza rağmen pediatrik ESWL son iki yıldır uygulanmaktadır. Çünkü 2016 yılına kadar hastanemizin

ESWL ünitesi ile yatan hasta/ameliyathane kısmı farklı kampüslerde bulunmaktaydı. Bu nedenle taş kırma ünitemize anestezi hizmeti sağlanamadığından uzun bir süre pediatrik yaş grubuna ESWL hizmeti sunulamadı.

ESWL, <20 mm böbrek taşları ve çoğu üreter taşları için daha az invaziv olması nedeniyle halen ilk seçenek tedavidir. Ancak ≥ 10 mm taşlarda, impakte taşlarda, kalsiyum oksalat monohidrat veya sistin taşlarında, taş cilt mesafesi fazla olanlarda, özellikle alt kaliks taşları için renal anatominin ve taş lokalizasyonunun uygun olmadığı olgularda başarı şansının düştüğü bilinmektedir (13, 15).

Literatürde taş boyutuna göre ESWL başarısı <10 mm taşlarda %62.5 - 100 arasında, ≥ 10 mm taşlarda ise %40 - 93.5 arasında değişmektedir (16). Bizim çalışmamızda; <10 mm taşlarda genel başarımız %90 iken, ≥ 10 mm taşlarda %56.7 olarak bulundu ($p < 0,05$). ESWL başarılı grupta taş boyutu ortalama 9.4 ± 1.8 mm iken, başarısız grupta 13.8 ± 3.2 mm olarak saptandı ($p < 0,05$). Her iki grupta da taş boyutu açısından başarı oranları literatürle uyumlu idi.

Çocuklardaki ESWL üzerine yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında tek seans sonrası taşsızlık oranı %43.8 - 82.4 arasında (17, 18), tekrarlayan seanslar sonrasında ise genel başarının %70 ile %90 arasına ulaştığı bildirilmiştir (11, 19). Bizim serimizde ilk seans sonrası başarı %44 olup, tekrarlayan seanslarla %70'e çıkmıştır. Literatürdeki oranlarla karşılaştırıldığında bizim başarı oranımız alt sınırdaki çalışmalarla benzerdir. Biz bu düşük oranın birkaç nedeni olabileceğini düşünüyoruz. Birincisi çalışmamızın anestezi ile ESWL uyguladığımız ilk 50 vakalık seriyi içermesi, ikincisi çalışmadaki hastalarımızın 30 (%60)' unun ≥ 10 mm taşlara sahip olması, üçüncüsü ise ek müdahalede bulunulan hastalardaki taşların Hounsfield Ünitesi (HU) değerlerinin yüksek olmasıdır.

Üriner sistem taşlarının lokalizasyonu da başarı üzerine etkili faktörlerdendir. Renal pelvis, üst ve orta kaliks ile proksimal üreter taşlarında başarı yüksektir. Alt kaliks ve distal üreter taşlarında ise ESWL başarısı düşüktür (16, 20). Bizim serimizde taşların konumu ile başarı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Biz bu durumu olgu sayımızın az olmasına ve taşların homojen dağılım göstermemesine bağlıyoruz. Literatürde proksimal üreter taşlarında ESWL'nin başarısı %76 ile %96 arasında değişmektedir (18, 21). Bizim serimizde proksimal üreter taşlarındaki başarı %79 (11/14) bulundu. Başarısız olan 3 olguda da HU değerleri > 900 olup, ayrıca URS de taşların 2' sinin

impakte olduğu gözlemlendi. Hatta bu hastaların birinde endoskopik yöntemle başarı sağlanamaması nedeniyle ureterolitotomi prosedürü uygulandı.

Üriner sistem taşlarının sertliği, taşların bileşenlerine bağlı olarak değişmektedir. Sistin ve kalsiyum oksalat monohidrat taşların çok sert olmaları nedeniyle ESWL başarısı düşüktür (22). ESWL öncesi taş analizi yapılmadığından faydasız bir ESWL uygulamasının önüne geçilememektedir. Fakat bilgisayarlı tomografide taşın HU değerine bakarak sertliği tahmin edilmekte ve ESWL başarısını öngörmede kullanılmaktadır. Massoud ve ark. yaptıkları bir çalışmada hastalarını HU değerlerine göre <500, 500 -1000 arası ve > 1000 olarak 3 gruba ayırmışlar ve ESWL başarı oranlarını sırasıyla %100, %95.7 ve %44.6 olarak bildirmişlerdir (23). Fakat çocuklarda ESWL öncesi, yüksek radyasyon içermesi nedeniyle BT rutin olarak önerilmediğinden bu parametre ölçülememektedir. Bizim serimizde ESWL'nin başarılı olduğu hastaların çoğunluğunda (11/15) ek müdahale öncesi çekilen BT' de ortalama HU değeri >1000 olup literatürle uyumlu olarak yüksek idi.

Literatürde tekrarlayan ESWL, URS ve PNL gibi ek tedavi ihtiyacının %4 -%50 arasında olduğu bildirilmiştir. Yine ESWL öncesi JJ stent takılması gibi yardımcı yöntemlere de % 4-12.5 arasında ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir (10). Bizim serimizde 3 (%6) olguda işlem öncesi JJ uygulandı. Genel olarak 14 (%28) hastada ise URS, PNL ve ureterolitotomi gibi ek cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyuldu. Bu hastaların büyük çoğunluğu (n=12) taş boyutu ≥ 10 mm olan olgulardı.

Literatürde pediatrik ESWL komplikasyonlarının %1,5 ile %35 arasında değişmektedir (24). Bu komplikasyonların çoğunluğu hematüri, cilt ekimozu, renal kolik ve üriner enfeksiyon gibi hafif komplikasyonlardır (10, 16). Taş yolu oluşması gibi müdahale gerektiren komplikasyonlarda görülebilmektedir. Ancak nadiren subkapsüler, intrarenal, perirenal hematom, sepsis ve hemoptizi gibi önemli komplikasyonlar da görülebilmektedir (25). Bizim serimizdeki komplikasyonlara bakıldığında sadece 2 (%4) olguda taş yolu oluşması nedeniyle endoskopik müdahale gerekti. Bir olguda üriner enfeksiyon, 5 olguda ise geçici hematüri görüldü. Toplam komplikasyon oranı %16 (8/50) olarak hesaplandı ve bu oran da literatür ile uyumlu idi.

Çocuklarda taş hastalığının tekrarlama ihtimali yüksektir. Herhangi bir cerrahi tedavi ile taşlar tamamen çıkarılsa dahi 5 yıl içinde rekürrens ihtimali %55 lere kadar çıkmaktadır (26). Bu nedenle minimal invaziv

bir yöntem olan ve tekrarlayıcı şekilde kullanılabilen ESWL pediatrik yaş grubundaki ürolitiazisin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlamaları retrospektif oluşu, yaş dağılımının heterojen oluşu, kalisiyel anatomi ve infundibulopelvik açı gibi faktörlerin değerlendirilememesi ile taş bileşenin bilinmemesidir.

Sonuç:

ESWL minimal invaziv ve tekrarlanabilir özelliği sayesinde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Taş boyutu başarıyı etkileyen önemli bir faktördür. Özellikle ≥ 10 mm taşlarda seans başına maksimum yararlanmayı sağlayacak ve başarısız bir ESWL uygulamasının önüne geçebilecek öngörüyü ortaya çıkaracak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede çoğu merkezde başarı oranlarının yüksek ve standart hale gelebileceğini düşünüyoruz.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (01.02.2021 tarihli, HRU/21.03.22).

Yazar Katkıları:

Konsept: İ.Y., B.K.

Literatür Tarama: İ.Y., M.D., B.K.

Tasarımı: İ.Y., H.Ç.

Veri toplama: İ.Y., İ.H.A., M.K.E.

Veri analizi ve yorumlama: İ.Y., M.D., H.Ç.

Makale yazımı: İ.Y., M.K.E.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: H.Ç., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Teşekkür: Kliniğimizin ESWL ünitesinde uzun yıllardır görev yapan Mahmut Gazi ŞAŞMAZ'a verdiği hizmetlerden dolayı teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Kaynaklar

- Musulmanoglu AY, Binbay M, Yuruk E, Akman T, Tepeler A, Esen T, et al. Updated epidemiologic study of urolithiasis in Turkey. I: Changing characteristics of urolithiasis. Urological Research. 2011; 39(4):309–314.
- Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, et al. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. Int J Urol. 2005; 12(1):12-6.
- Sharma AP, Filler G. Epidemiology of pediatric urolithiasis. Indian J Urol. 2010; 26(4):516-22.
- Clayton DB, Pope JC. The increasing pediatric stone disease problem. Ther Adv Urol. 2011; 3(1):3-12.
- Destro F, Selvaggio GGO, Lima M, Riccitettoni G, Klersy C, Di Salvo N, et al. Minimally Invasive Approaches in Pediatric Urolithiasis. The Experience of Two Italian Centers of Pediatric Surgery. Front Pediatr. 2020; 24: 8:377.
- Newman DM, Coury T, Lingeman JE, Mertz JH, Mosbaugh PG, Steele RE, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy experience in children. J Urol. 1986; 136(1 Pt 2):238-40.
- Özçakır E, Özçakır L, Kaçar M, Altındağ T, Erdoğan H, Durmaz

O, et al. Çocuklarda üriner sistem taş hastalığı tedavisinde ESWL deneyimlerimiz. Çocuk Cerrahisi Dergisi. 2010; 24:12-17.

8. Demir M, Dere O, Yağmur İ, Katı B, Pelit ES, Albayrak İH, et al. Usability of shear wave elastography to predict the success of extracorporeal shock-wave lithotripsy: prospective pilot study. Urolithiasis. 2020; 26:1-6.

9. Lee HY, Yang YH, Lee YL, Shen JT, Jang MY, Shih PM, et al. Noncontrast computed tomography factors that predict the renal stone outcome after shock wave lithotripsy. Clin Imaging. 2015; 39(5):845-50.

10. Grivas N, Thomas K, Drake T, Donaldson J, Neisius A, Petřík A, et al. Imaging modalities and treatment of paediatric upper tract urolithiasis: A systematic review and update on behalf of the EAU urolithiasis guidelines panel. J Pediatr Urol. 2020; 16(5):612-624.

11. Dogan HS, Altan M, Citamak B, Bozacı AC, Karabulut E, Tekgul S. A new nomogram for prediction of outcome of pediatric shock-wave lithotripsy. J Pediatr Urol. 2015; 11. 84.e1-6.

12. Osman Ergün. Beden Dışı Şok Dalga ile Taş Kırma Tedavisinin Başarı ve Sonucu Üzerine Etkili Faktörler. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2018; 9.2: 54-57.

13. Gültekin MH, Türegün FA, Önal B. ESWL: Henüz Ölmedi, Başarı Oranlarını Arttırabiliriz? Endoüroloji Bülteni. 2015; 8:72-74.

14. Shouman AM, Ghoneim IA, ElShenoufy A, Ziada AM. Safety of ungated shockwave lithotripsy in pediatric patients. J Pediatr Urol. 2009; 5(2):119-21.

15. Kati B, Pelit ES, Yağmur I, Sagir S, Ciftci H, Yeni E. Effects of the distance between renal calculi and skin and the body mass index on the success of ESWL among renal calculi patients. JOJ Urol Nephrol. 2017; 3, 3.

16. Yılmaz Aksoy, Turgut Yapanoğlu. Çocukluk Taş Hastalığında Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: Hala Yaşılıyor ve Çok Etkili. Endoüroloji Bülteni. 2016; 9:10-13.

17. El-Sheemy MS, Daw K, Habib E, Aboulela W, Fathy H, Shouman AM, et al. Lower calyceal and renal pelvic stones in preschool children: a comparative study of minipercutaneous nephrolithotomy versus extracorporeal shockwave lithotripsy. Int J Urol. 2016; 23:564e70.

18. Badawy AA, Saleem MD, Abolyosr A, Aldahshoury M, Elbadry MS, Abdalla MA, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy as first line treatment for urinary tract stones in children: outcome of 500 cases. Int Urol Nephrol. 2012; 44: 661e6.

19. Alsagheer G, Abdel-Kader MS, Hasan AM, Mahmoud O, Mohamed O, Fathi A, et al. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) monotherapy in children: predictors of successful outcome. J Pediatr Urol. 2017; 13. 515.e1-515.e5.

20. Kızılay F, Özdemir T, Turna B, Karaca N, Şimşir A, Alper I, et al. Factors affecting the success of pediatric extracorporeal shock wave lithotripsy therapy: 26-year experience at a single institution. Turk J Pediatr. 2020; 62(1):68-79.

21. Lu J, Sun X, He L, Wang Y. Efficacy of extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones in children. Pediatr Surg Int. 2009; 25(12):1109-12.

22. Dretler SP. Stone fragility: a new therapeutic distinction. J Urol. 1988; 139(5):1124-7.

23. Massoud AM, Abdelbary AM, Al-Dessoukey AA, Moussa AS, Zayed AS, Mahmmoud O. The success of extracorporeal shock-wave lithotripsy based on the stone-attenuation value from non-contrast computed tomography. Arab J Urol. 2014; 12(2):155-61.

24. Silay MS, Ellison JS, Taily T, Caione P. Update on Urinary Sto-

nes in Children: Current and Future Concepts in Surgical Treatment and Shockwave Lithotripsy. *Eur Urol Focus.* 2017; 3(2-3):164-171.

25. D'Addessi A, Bongiovanni L, Sasso F, Gulino G, Falabella R, Bassi P. Extracorporeal shockwave lithotripsy in pediatrics. *J Endourol.* 2008; 22(1):1-12.

26. Lao M, Kogan BA, White MD, Feustel PJ. High recurrence rate at 5-year followup in children after upper urinary tract stone surgery. *J Urol.* 2014; 191(2):440-4.

The Association of Whole Blood Viscosity with Clinical Outcomes After Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke

Akut İskemik İnme İçin Mekanik Trombektomi Sonrası Klinik Sonuçlarla Tam Kan Viskozitesinin İlişkisi

Mustafa YENERÇAĞ¹ , Çetin Kürşad AKPINAR² , Uğur ARSLAN¹ , Erdem GÜRKAŞ³ 

¹ Department of Cardiology, University of Health Sciences Samsun Training and Research Hospital, Samsun, TURKEY

² Department of Neurology, University of Health Sciences Samsun Training and Research Hospital, Samsun, TURKEY

³ Department of Neurology, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital, İstanbul, TURKEY

Abstract

Background: Blood viscosity (BV) is relationship cerebrovascular events. However, the association with between BV and clinical outcomes after acute ischemic stroke (AIS) has not been studied. This study evaluated the relationship between whole blood viscosity (WBV) and clinical outcomes after AIS.

Materials and Methods: The study enrolled 240 consecutive patients with AIS who underwent mechanical thrombectomy (MT) between 2017 and 2019 years. The all patients were divided according to the modified Rankin Scale (mRS) score, as good (mRS 0–2) and poor (mRS 3–6) clinical outcomes group. WBV was calculated by the formula derived from total protein and haematocrit levels.

Results: Poor clinical outcomes group presented significantly higher WBV values both at LSR and HSR ($p < 0.001$). Multivariate analysis, both high WBV at LSR (Odd ratio: 2.679, $p < 0.001$) and high WBV at HSR (Odd ratio: 1.278, $p < 0.001$) were independent predictors for poor clinical outcomes. In receiver operating characteristic analysis, value of 16.1 WBV at HSR had 76.7% sensitivity and 76% specificity for predicting poor clinical outcomes and a value of 38.5 WBV at LSR had 75.3% sensitivity and 78% specificity for predicting poor clinical outcomes. There was a significant positive correlation between WBV at LSR and mRS score (0–6) ($r = 0.457$, $p < 0.001$) and WBV at HSR and mRS score (0–6) ($r = 0.452$, $p < 0.001$).

Conclusions: Increased WBC may be independent risk factor and correlated with poor clinical outcomes in AIS patients treated with MT.

Key Words: Blood viscosity, Stroke, Acute, Thrombectomy

ÖZ.

Amaç: Artmış kan viskozitesi (KV) iskemik inme ile ilişkilidir. Ancak, akut iskemik inme (Aİİ) sonrası kan viskozitesi ve klinik sonuçlar arasındaki ilişki şu ana kadar yeterince değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın amacı tam kan viskozitesi (TKV) ve Aİİ sonrası klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 2017-2019 yılları arasında mekanik trombektomi (MT) yapılan 240 ardışık Aİİ hastası alındı. Hastalar 90. günde değerlendirilen modifiye Rankin Skalası (mRS) skoruna göre iyi klinik sonuç (mRS 0-2) ve kötü klinik sonuç (mRS 3-6) olarak iki gruba ayrıldı. TKV, hem düşük kayma hızında (DKH) hem de yüksek kayma hızında (YKH) hematokrit ve total plazma protein seviyeleri kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Kötü klinik sonuç grubunda TKV hem DKH' de (34.9 ± 0.2 'ye karşı 44.9 ± 3.2 ; $p < 0.001$) hem de YKH'de (15.9 ± 0.28 'e karşı 16.4 ± 0.42 ; $p < 0.001$) anlamlı olarak daha yüksekti. ROC analizinde, YKH' deki TKV' nin 16,1'lik kesme değeri, kötü sonuçları tahmin etmek için % 76,7 duyarlılık ve % 76 özgüllüğe sahipti. DKH'deki TKV'nin 38,5'lik kesme değeri kötü klinik sonuçları tahmin etmek için % 75,3 duyarlılık ve % 78 özgüllüğe sahipti. Çok değişkenli analizde hem DKH'de hem de YKH'deki yüksek TKV değerleri, kötü sonuçlar için bağımsız prediktörler olarak saptandı. DKH'deki TKV değerleri ile mRS skoru (0-6) ($r = 0.457$, $p < 0.001$) arasında, YKH'deki TKV değerleri ile mRS skoru (0-6) arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r = 0.452$, $p < 0.001$).

Sonuç: Hem DKH de hem de YKH de artmış TKV değerleri, MT ile tedavi edilen Aİİ hastalarında kötü klinik sonuçlar için bağımsız risk faktörü olabilir, mRS skoru ile pozitif korelasyon gösterir.

Anahtar kelimeler: Kan viskozitesi, İnme, Akut, Trombektomi

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mustafa Yenerçağ
University of Health Sciences Samsun
Training and Research Hospital,
Department of Cardiology, Baris Bulvarı,
No: 199, 55400, Samsun, TURKEY

E-mail: mustafayenercag@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 21.12.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 01.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.843952

Introduction

Blood viscosity (BV) is an important blood property. Blood viscosity is determined by haematocrit, plasma viscosity, red blood cells and shear rate (1). WBV can be calculated from hematocrit (Hct) and plasma total protein levels (TP) for low and high shear rates. Increased blood viscosity (BV) is relationship atherothrombotic events and in many studies with ischemic stroke (2-4).

Mechanical thrombectomy (MT) is a standard treatment for acute ischemic stroke (AIS) patients with large vessel occlusion (LVO) if they undergo the procedure within an appropriate time interval (5). Several meta-analyses showed a substantial clinical efficacy of MT in AIS (6). Despite experienced stroke teams, a good outcome is not achieved in all patients treated. Many factors can affect functional outcome after MT. However, an association between WBV and functional outcomes have not yet been studied.

In this study, the effect of WBV on clinical outcomes of AIS due to a LVO treated with MT was investigated.

Materials and Methods

Study population

In the present study, 240 consecutive patients with AIS who underwent MT between 2017 and 2019 who were registered in the database of Samsun Training and Research Hospital were investigated. Patients with anticoagulant drug use for any reason, acute coronary syndromes, important hypertrophy of the left ventricle, severe valvular disorders and prosthetic valve, acute decompensated heart failure, chronic infectious diseases, chronic inflammatory or autoimmune diseases, and oncologic pathologies, severe anemia, and missing data were excluded from the study. Demographical data, medical history, drugs used and laboratory values were obtained using the hospital's database. Ethics Committee of University of Health Sciences, Training and Research Hospital (TUEK1-2019 BADK /1-5).

Study Procedure

In all patients, large cerebral artery occlusions were detected on computed tomographic angiography. MT was performed in case of occlusion of LVO (middle cerebral artery, internal carotid artery, basilar artery). MT was initiated within the first 6 hours after stroke onset. MT was performed using stent retrievers. Stroke subtype was determined according to TOAST (Trial of Org 10172 in the Acute Stroke Treatment) classification. Successful recanalization was defined as modified TIC1 (Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale) ≥ 2 b. ICH (intracerebral hemorrhage) was evaluated computed tomography or magnetic resonance imaging after 24 hours. Neurological deficit was evaluated using the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) after 24 hours and clinical outcome after 90 days using the modified Rankin scale (mRS). The mRS is evaluated of

patient functional independence following a stroke, with scores ranging from 0 (fully independent) to 6 (dead) (7). The mRS scoring was evaluated by a neurologist at outpatient clinic visits. The all patients were divided into two groups according to the mRS score evaluated on day 90, as good clinical outcomes (mRS 0–2 group) and poor clinical outcomes (mRS 3–6 group).

WBV was calculated according to Hct and TP values evaluated at the time of emergency application. The WBV value was calculated using De Simone's formula and blood values at the time of admission (8). The WBV value was calculated separately for both shear rates.

Whole Blood Viscosity Measurement via De Simone's Formula (8).

WBV at HSR = $208/\text{sec}^{-1}$, and WBW at LSR = $0.5/\text{sec}^{-1}$ were calculated using Hct and TP values.

WBV at HSR formula ($208/\text{sec}^{-1}$): $(0.12 \times \text{HcT}) + 0.17$ (TP – 2.07)

WBV at LSR formula ($0.5/\text{sec}^{-1}$): $(1.89 \times \text{HcT}) + 3.76$ (TP – 78.42)

All data were compared between the two groups. Two different logistic regression models were established for LSR and HSR (Models 1 and 2) to determine the risk factors affecting poor clinical outcomes. Independent risk factors affecting poor clinical outcomes were compared using these models.

Statistical analysis

All data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences V23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. The independent samples *t*-test was used to compare normally distributed quantitative data and the Mann-Whitney *U*-test was used to analyze data that did not follow a normal distribution. Categorical data were analyzed using the chi-square test. The individual effects of all variables were examined in a univariate binary logistic regression analysis. Two different logistic regression models were established separately for LSR and HSR; independent risk factors affecting poor clinical outcomes were calculated using multivariate logistic regression analysis, and the comparative results are presented. The cut-off values for LSR and HSR regarding clinical outcome were examined using ROC analysis and area under the curve (AUC), positive-negative predictive value and accuracy values corresponding to each cut-off value are presented. Spearman correlation analysis was performed to examine the correlation between WBV and mRS score. A *p*-value less than 0.05 is statistically significant.

Results

Demographic characteristics and clinical outcomes data of the study groups are summarized in Table 1. Hemoglobin (13.3 ± 1.7 g/dL vs. 14.4 ± 1.2 g/dL; $p = 0.002$), Hct ($38.9\% \pm 3.8$ vs. $41.7\% \pm 3.3$; $p < 0.001$) and TP (6.8 ± 1.2 g/dL vs. 7.1 ± 1.4 g/L; $p = 0.013$) levels were found to be higher in the In poor clinical outcomes group than the good clinical

outcomes group. There were no significant difference between the two groups in terms of other demographic characteristics, procedural results and medical history. In addition, there was no significant difference between the two groups in terms of occlusion site, mTICI score, symptomatic ICH and stroke subtypes ($p > 0.05$). In poor clinical outcomes group, WBV values were significantly higher compared to the good clinical outcomes group [both HSR (15.9 ± 0.28 vs. 14.4 ± 1.2 16.4 ± 0.42 ; $p < 0.001$) and LSR (34.9 ± 0.2 vs. 44.9 ± 3.2 ; $p < 0.001$)].

Table 1. Demographic, procedural and medical history data for the study group.

Variables	mRS 0-2 (n=124)	mRS 3-6 (n=116)	p-value
Age, years	68± 7.5	71± 8.5	0.053
Gender, female n,(%)	62(50)	65(56)	0.805
Hypertension n,(%)	98 (79)	90 (77)	0.204
Diabetes Mellitus n,(%)	41 (33)	45 (38)	0.895
Congestive Heart Failure n,(%)	21 (16)	19 (16)	0.766
Coronary Artery Disease n,(%)	53 (42)	49 (26)	0.255
Atrial Fibrillation n,(%)	38 (32)	36 (31)	0.166
Smoking n,(%)	25 (20)	24 (20)	0.086
NIHSS	14.5 ± 0.2	15 ± 0.3	0.852
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 2.5	14.4 ± 1.2	0.002
Hematocrit (%)	38.9 ± 3.8	41.7 ± 3.3	< 0.001
White Blood Cell ($10^3 \mu\text{l}$)	10.2 ± 2.3	9.7 ± 2.3	0.755
Platelet ($10^3 \mu\text{l}$)	329 ± 38	332 ± 41	0.569
Total Protein (g/L)	6.8 ± 1.2	7.1 ± 1.4	0.013
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.6	0.067
Total cholesterol, mg/dl	171 ± 81.4	169.5 ± 74.5	0.592
LDL-C, mg/dl	104 ± 31	107 ± 300	0.064
HDL-C, mg/dl	37.7 ± 11.3	38.3 ± 11.5	0.112
TG, mg/dl	148.8 ± 62.2	138.7 ± 60.2	0.095
Symptomatic ICH n,(%)	7 (5)	10 (8)	0.308
mTICI score 2b-3 n,(%)	101(81)	91(78)	0.326
Stroke subtype n,(%)			
Cardioembolism	61 (49)	61 (52)	0.165
Large artery atherosclerosis	43 (35)	40 (34)	0.153
Other	20 (16)	15 (14)	0.096
Occlusion site n,(%)			
MCA, M1 segment	66 (53)	63 (54)	0.103
MCA, M2 segment	28 (23)	23 (20)	0.098
ACA, A1 segment	3 (2)	5 (4)	0.203
Basillar artery	7 (5)	8 (7)	0.156
Internal Carotis Artery	20(17)	17 (15)	0.088
WBV at LSR ($0,5/s^{-1}$)	34.9 ± 2.2	44.9 ± 3.2	<0.001
WBV at HSR ($208/s^{-1}$)	15.9 ± 0.28	16.4 ± 0.42	<0.011

WBV at HSR, Whole blood viscosity at high shear rate; WBV at LSR, Whole blood viscosity at low shear rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, Triglycerid

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; ICH, Intracranial hemorrhage; mTICI, Modified treatment in cerebral ischemia; LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol; TG, Triglycerides; ACA, Anterior cerebral artery MCA, Middle cerebral artery; WBV at HSR, Whole blood viscosity at high shear rate; WBV at LSR, Whole blood viscosity at low shear rate.

In ROC analysis, a cut-off value of 16.1 WBV for HSR had an 76.7% sensitivity and 76% specificity for predicting poor clinical outcomes [(AUC): 84.3%, 95% CI 72.53-87.25; $p < 0.001$] and a cut-off value of 38.5 WBV for LSR had an 75.3% sensitivity and 78% specificity for predicting poor clinical outcomes [(AUC: 83.8%, 95% CI 72.4-87.2; $p < 0.001$)] (Figure 1).

In univariate and multivariate analyzes, both high LSR at WBV (OR: 2.679, $p < 0.001$) and high HSR at WBV (OR: 1.278, $p < 0.001$) were independent predictors for the poor clinical outcomes (Table 2).

There was a significant positive correlation between LSR at WBV and mRS score (0-6) ($r = 0.457$, $p < 0.001$) and HSR at WBV and mRS score (0-6) ($r = 0.427$, $p < 0.001$) (Figure 2A-B, respectively).

Table 2. The effects of variables on poor outcomes in logistic regression analysis

Univariate logistic regression analysis			
Variables	Odds Ratio (OR)	95% CI	p-value
Age	1.029	(0.990 – 1.050)	0.129
LDL-C, mg/dL	1.113	(0.994 – 1.127)	0.035
TG, mg/dl	1.006	(0.995 – 1019)	0.198
Hypertension	0.971	(0.259 – 3.634)	0.045
Diabetes Mellitus	1.149	(0.511 – 2.584)	0.036
Smoking	0.949	(0.234 – 1.025)	0.058
White Blood Cell ($10^3 \mu\text{l}$)	0.993	(0.878 – 1.121)	0.074
Platelet ($10^3 \mu\text{l}$)	1.001	(0.996 – 1.006)	0.048
WBV at LSR ($0,5/s^{-1}$)	1.247	(1.147 – 1.356)	<0.001
WBV at HSR ($208/s^{-1}$)	1.622	(1.123 – 2.331)	<0.001
Multivariate logistic regression analysis			
Variables	Odds Ratio (OR)	95% CI	p-value
MODEL-1			
Hypertension	0.852	(0.096 – 7.523)	0.885
Diabetes Mellitus	1.792	(0.498 – 6.447)	0.372
Smoking	0.531	(0.157 – 1.797)	0.309
White Blood Cell ($10^3 \mu\text{l}$)	1.073	(0.866 – 1.329)	0.519
Platelet ($10^3 \mu\text{l}$)	1.002	(0.993 – 1.01)	0.260
LDL-C, mg/dL	1.003	(0.991 – 1.016)	0.593
WBV at LSR ($0,5/s^{-1}$)	1.278	(1.015 – 1.421)	<0.001
MODEL-2			
Hypertension	1.057	(0.106 – 19.989)	0.778
Diabetes Mellitus	1.097	(0.391 – 6.526)	0.515
Smoking	0.948	(0.125 – 1.847)	0.286
White Blood Cell ($10^3 \mu\text{l}$)	1.123	(0.884 – 1.427)	0.341
Platelet ($10^3 \mu\text{l}$)	1.006	(0.995 – 1.016)	0.215
LDL-C, mg/dL	1.007	(1.001 – 1.012)	0.292
WBV at HSR ($208/s^{-1}$)	2,679	(1.174 – 3.920)	<0.001

WBV at HSR, Whole blood viscosity at high shear rate; WBV at LSR, Whole blood viscosity at low shear rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, Triglycerid

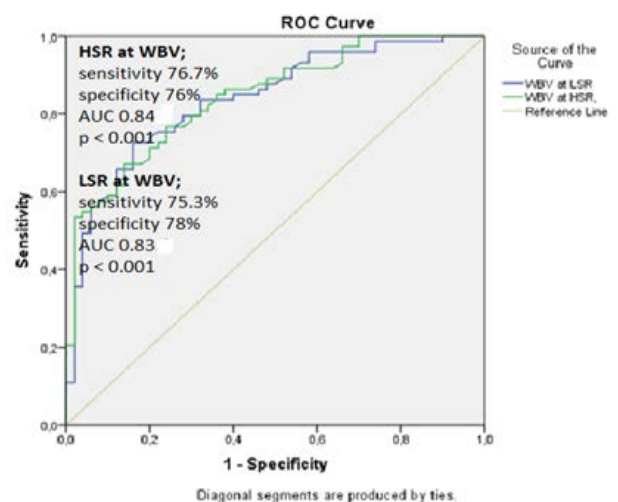


Fig 1. ROC curve analysis showing the predictive cut-off value of WBV at a high shear rate (blue line) and low shear rate (green line) for poor clinical outcomes. AUC, area under the curve; HSR, high shear rate; LSR, low shear rate; ROC, receiver operating characteristic; WBV, whole blood viscosity.

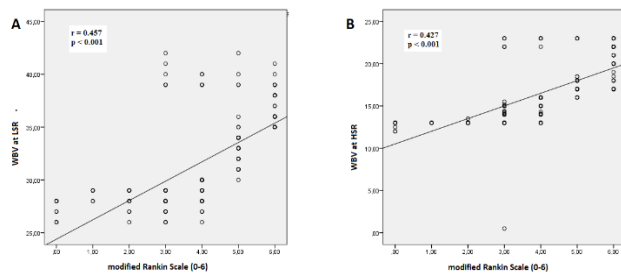


Fig 2. (A) Correlation between WBV at LSR and mRS score, (B) Correlation between WBV at HSR and mRS score

Discussion

Our study is the first to evaluate the relationship between WBV and functional status (evaluated after 90 days) in patients treated with MT. The results of this study demonstrate that the increased WBV values at LSR and HSR were an independent risk factor for poor clinical outcomes in AIS patients treated with MT. Besides, increased WBV values both at LSR and HSR were positively correlated with higher mRS score.

BV is determined by blood components and varies with the shear rate as a non-Newtonian fluid (1,9). Blood viscosity is affected by many rheologic components. Blood cells and plasma components are closely related to BV. As a result of increased BV, blood flow rate decreases and stasis occurs. Besides, changes in BV may effect the endothelial shear stress, an important component of atherosclerosis, and therefore trigger the development of atherosclerosis (9-11). The complex effects of BV accelerate the atherothrombotic process and development of cardiovascular diseases and may also effect the prognosis of these diseases (11). Lowe et al. demonstrated that BV is a risk factor similar to diastolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and smoking in patients with stroke and myocardial infarction (12). Resch et al. reported that high BV is associated with death due to recurrent stroke, myocardial infarction, and cardiovascular disease (13). But, in routine clinical practice, evaluation of WBV with viscometer is limited owing to the necessity of technical equipment and lack of standardization in its assessment. De Simone et al. offered that WBV can be extrapolated from its primary constituents including hematocrit and total plasma protein at the desired shear rate with a simple formula. The different shear rates used when calculating WBV are indicators of different hemodynamic settings. LSR reflects the low velocity blood flow at the end of diastole and HSR reflects the high velocity blood flow at the systolic peak in the major arteries. The accuracy of this formula has been supported in large patient populations and in validation analyses performed with a viscometer device, which measures blood viscosity (8). This De Simone formula has been used in many different cardiovascular patient populations (14-16). Some recent studies have explored the relationship between acute stroke and blood viscosity: Furukawa et al. and Song et al. observed increased blood viscosity in stroke patients with small artery

occlusion (17,18); Fisher et al. demonstrated that increased BV is associated with cerebral ischemia (19); and Li et al. found that increased BV in patients with low shear stress is associated with silent cerebral ischemia (20). This close relationship between increased BV and cerebral ischemia may affect the clinical outcomes of the AIS patients as demonstrated in our study.

MT with stent-retrievers results in higher recanalization rates. In the study of Nogueira et al., Despite successful recanalization rates, good clinical results evaluated with the mRS score ≤ 2 were obtained in only half of the patients (21). Some authors have identified a lot of clinic factors that influence poor outcomes in patients with AIS treated with MT (22, 23). In some studies, the association of laboratory parameters with poor functional results was evaluated (24, 265). Wang et al described the PREDICT scale after successful MT for poor outcomes for early prediction (26). Given the relationship between BV and ischemic cerebrovascular events, increased WBV induced endothelial dysfunction, peripheral vascular resistance, thrombosis, stasis, and impaired collateral flow can lead to increased neuronal ischemia at the micro and macrovascular level. These changes may affect functional outcomes negatively despite successful recanalization with MT in AIS patients. In our study, for the first time in literature, we evaluated the relationship between long-term outcomes of AIS patients undergoing MT and WBV calculated using De Simone formula. Herein, it was shown that increased blood viscosity was an independent predictor of poor functional outcomes. Also, the fact that the increased WBV value correlated positively with the increased mRS score supports this relationship. Considering the results of our study, clinicians may use WBV, a practical, easy and inexpensive parameter, as a predictor of long-term outcomes during the early evaluation of patients undergoing endovascular treatment for AIS. Accordingly, blood viscosity may also be included as one of the variables in the scoring tools designed to predict post-MT clinical outcomes.

Limitations

Our study has several limitations. Sample size, retrospective analysis of prospectively collected data, non-randomized and single-center study are important methodological shortcomings. The possibility of an unknown confounding factor affecting the results cannot be ruled out completely. The calculated WBV value has not been verified using a viscometer. The extrapolation formula that we used in our study has been validated and utilized in several other studies but direct comparison of estimated and directly measured WBV in this patient population may strengthen our results and serve precision. In addition, other hemorheological factors that may affect BV such as erythrocyte aggregability and rigidity were not evaluated.

Conclusion

This study demonstrates for the first time in the literature

that the increased WBV is an independent risk factor and correlated with poor clinical outcomes in AIS patients treated with MT. BV may be added to the scoring systems which predict the long-term outcomes in these patients if our results are confirmed with large scale, prospective studies.

Ethical Approval: Ethics Committee of University of Health Sciences, Training and Research Hospital (TUEK1-2019 BADK / 1-5).

Author Contributions:

Concept: M.Y., Ç.K.A., E.G.

Literature Review: M.Y.

Design : M.Y., Ç.K.A., E.G.

Data acquisition: M.Y.

Data analysis and interpretation: Ç.K.A., E.G., M.Y., U.A.

Writing manuscript: M.Y., Ç.K.A.

Critical revision of manuscript: Ç.K.A., E.G., U.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Daniel J. Cho. Blood Viscosity Abnormalities in Large and Small Vessel Diseases: Future Directions for Plasma Medicine. *Plasma Medicine* 2012; 2: 221–235
- Ott EO, Lechner H, Aranibar A. High blood viscosity syndrome in cerebral infarction. *Stroke* 1974;5:330-333.
- Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991;22:1164-1169.
- Grottemeyer KC, Kaiser R, Grottemeyer KH, Husstedt IW. Association of elevated plasma viscosity with small vessel occlusion in ischemic cerebral disease. *Thromb Res* 2014; 133: 96-100.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015 ; 46:3020–35.
- Nogueira RG, Liebeskind DS, Sung G, Duckwiler G, Smith WS. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERC) and Multi MERCI Trials. *Stroke* 2009 ; 40:3777–83.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scottish Medical Journal*. 1957 ; 2:200–215.
- de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81: 107-117.
- Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone P, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 2379-93.
- Wu KK. Laboratory studies in arterial thromboembolism. In: Koepke JA, ed. *Practical Laboratory Hematology*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1991. p.445- 67.
- Celik T, Balta S, Ozturk C, Iyisoy A. Whole Blood Viscosity and Cardiovascular Diseases: A Forgotten Old Player of the Game. *Med Princ Pract*. 2016;25:499-500.
- Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol*. 1997 ;9: 168-73.
- Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 371 375.
- Cetin EH, Cetin MS, Canpolat U, Aydin S, Aras D, Topaloglu S, et al. Prognostic significance of whole blood viscosity estimated by de Simone's formula in ST-elevation myocardial infarction. *Biomark Med* 2016; 10: 495–511.
- Çekici Y, Kılıç S, Saraçoğlu E, Çetin M, Veysel Düzen İ, Yılmaz M. The relationship between blood viscosity and Isolated Coronary Artery Ectasia. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35:20-26.
- Erdogan G, Yenerçay M, Arslan U. The Relationship between Blood Viscosity and Acute Arterial Occlusion. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2020;6:7-12
- Song SH, Kim JH, Lee JH, Yun YM, Choi DH, Kim HY. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*. 2017;17:20.
- Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, Hirano M, Osanai T, Shichinohe H, et al. Increased Blood Viscosity in Ischemic Stroke Patients with Small Artery Occlusion Measured by an Electromagnetic Spinning Sphere Viscometer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2762-2769.
- Fisher M, Meiselman HJ. Hemorheological factors in cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22: 1164-1169.
- Li RY, Cao ZG, Li Y, Wang RT. Increased whole blood viscosity is associated with silent cerebral infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 59: 301-307
- Nogueira RG, Smith WS; MERCI and Multi MERCI Writing Committee. Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCI and multi MERCI trials. *Stroke* 2009;40:516–22.
- Linfañte I, Starosciak AK, Walker GR, Dabus G, Castonguay AC, Gupta R5, et al. Predictors of poor outcome despite recanalization: a multiple regression analysis of the NASA registry. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:224-9.
- Tonetti DA, Desai SM, Casillo S, Stone J, Brown M, Jankowitz B, et al. Successful reperfusion, rather than number of passes, predicts clinical outcome after mechanical thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2019-015330.
- Gordon WR, Salamo RM, Behera A, Chibnall J, Alsheklee A, Callison RC, et al. Association of blood glucose and clinical outcome after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. *Interv Neurol* 2018; 7: 182–188.
- Goyal N, Tsivgoulis G, Chang JJ, Malhotra K, Pandhi A, Ishfaq MF, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes. *Stroke* 2018; 49: 1985-1987.
- Wang H, Zhang M, Hao Y, Zi W, Yang D, Zhou Z, et al. Early Prediction of Poor Outcome Despite Successful Recanalization After Endovascular Treatment for Anterior Large Vessel Occlusion Stroke. *World Neurosurg*. 2018; 115:e312-e32

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2021;18(1):24-28.

DOI: 10.35440/hutfd.843952

What Do Health Care Professionals Think About Covid-19 Vaccine Applications: A University Example

Sağlık Profesyonelleri Covid-19 Aşı Uygulamaları Hakkında Ne Düşünüyor: Bir Üniversite Örneği

Şerif KURTULUŞ¹ , Remziye CAN² 

¹ Harran University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Şanlıurfa, Turkey

² Nursing Public Health, Mustafa Kemal Atatürk Vocational and Technical Anatolian High School, Eskişehir, Turkey

Abstract

Background: Vaccination of Health Care Professionals (HCPs) is of great importance for communicable diseases. This study aimed to investigate the views of HCPs working in a university hospital about the coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccine and to evaluate the factors affecting vaccination.

Materials and Methods: This cross-sectional study was completed with 183 volunteers in a university hospital on 9–12 December 2020. A questionnaire consisting of 10 questions developed by the researchers was used in the study. The study was approved by the Harran University Ethics Committee (09.11.2020; session: 19; decision no: HRU / 20.19.24). In addition, the Republic of Turkey Ministry of Health's Covid-19 Study approval was received.

Results: The rate of HCPs who were willing to get the Covid-19 vaccine was 53.6%. Of the participants, 74.9% thought that the Covid-19 vaccine would have an effect on reducing the incidence of Covid-19. There was a significant difference between the decision on getting the Covid-19 vaccine and the effect of the vaccine on the incidence of Covid-19 ($p=0.000$). Getting the Covid-19 vaccine was found to be affected 2.721-fold by the male gender, 0.356-fold by receiving vaccination during the pandemic period, and 19.272-fold by the thought that the Covid-19 vaccine would reduce the incidence. Participants mostly stated that they wanted to be vaccinated due to the fear of transmitting the disease to the loved ones (41.5%) whereas concerns about adverse events were the most common reason why the participants were unwilling to be vaccinated (27.9%).

Conclusions: Vaccination refusal of one of every two HCPs, who are seen as a role model by society, will affect the success of controlling the Covid-19 pandemic. In conclusion, there is a need for an emergency action plan regarding the need for vaccination with scientific evidence.

Key Words: Covid-19; Healthcare professionals; Pandemic; Vaccination.

Öz.

Amaç: Sağlık çalışanlarının aşılama bulaşıcı hastalıklar yönünden önem arz eder. Bu çalışmanın amacı bir üniversite hastanesindeki sağlık çalışanlarının koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19) aşısına ilişkin görüşlerini ve aşılama etki eden faktörleri incelemektir.

Materyal ve Metod: Kesitsel tasarımı bu çalışma 09-12.12.2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinde, gönüllü 183 sağlık çalışanı ile tamamlanmıştır. Çalışmada araştırmacılar tarafından geliştirilen 10 soruluk form kullanılmıştır. Çalışma Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (09.11.2020; oturum: 19; karar no: HRU / 20.19.24). Ayrıca Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'ndan Covid-19 çalışma onayı alınmıştır.

Bulgular: Covid-19 aşısı yaptırmak isteyenlerin sıklığı %53,6 idi. Katılımcıların %74,9'u Covid-19 aşısının, Covid-19 insidansını azaltmaya etkisi olacağını düşünüyordu. Covid-19 aşısı yaptırmaya durumu ile aşının Covid-19 insidansına etkisi arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$). Covid-19 aşısı yaptırmayı, erkek cinsiyete sahip olma 2,721, pandemi döneminde aşı yaptırmaya 0,356 ve Covid-19 aşısının insidansını azaltmaya etkisi olduğunu düşünme 19,272 kat etkilemektedir. Katılımcılar en çok sevdiklerine hastalık bulaştırma kaygısı (%41,5) nedeni ile aşı olmak isterken, en çok yan etki kaygısı nedeniyle (%27,9) aşı olmak istemediklerini bildirmişlerdir.

Sonuç: Toplumun rol model gördüğü sağlık çalışanlarının her ikisinden birinin aşı olmayı kabul etmemesi, Covid-19'un pandemisinin kontrol altına alınma başarısını etkileyecektir. Sonuç olarak, bilimsel kanıtlarla aşılama gerekliliğine ilişkin acil eylem planına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Aşılama; Covid-19; Pandemi; Sağlık Profesyonelleri

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Şerif KURTULUŞ; M.D.

Harran University Faculty of Medicine,
Department of Chest Diseases
Şanlıurfa, Turkey.
E-mail: drkurtulus1@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
01.04.2021

Kabul tarihi / Accepted:
13.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.908043

This study was presented as an oral presentation at the Joint Vaccine Symposium 2020 organized by Hacettepe University Vaccine Institute, December 11-13, 2020

Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) originated from Wuhan, China in October 2019, and spread all over the world (1). The virus that causes acute respiratory diseases due to one or more unknown reasons is known to be associated with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle Eastern Respiratory Syndrome (MERS) (2). Effective prophylactic agents are required to be developed rapidly to prevent this dramatic situation causing the deaths of millions (3). Many strategies, including DNA- and RNA-based vaccines, viral vector vaccines, inactivated vaccines, live attenuated viral vaccines, and recombinant protein vaccines, are used to develop vaccines for SARS-CoV-2. Vaccination is used to prevent infection as well as decreasing the transmission of the disease and disease severity (4). Health Care Professionals (HCPs), who are at higher risk of being infected compared to other populations, are recommended to be vaccinated to prevent contamination from patients and to protect their health (5,6). Advices of HCPs regarding vaccination is one of the strongest factors influencing the decision-making process of society (6). Besides these facts, HCPs are known to experience different levels of hesitation against vaccination. Studies show that 4.3% to 76% of HCPs experience hesitation (7,8). This study aimed to investigate the views of HCPs working in a university hospital about the coronavirus disease 2019 (Covid-19) vaccine and to evaluate the factors affecting vaccination.

For this purpose, answers to the following questions were sought in the study (4,6):

Research Questions

- 1) What is the rate of HCPs who are willing and unwilling to get the Covid-19 vaccine?
- 2) Does the fact that HCPs have had Covid-19 infection affect their thoughts on the Covid-19 vaccine?
- 3) Do HCPs think the Covid-19 vaccine will affect the incidence?
- 4) What are the reasons for willingness and unwillingness to get the Covid-19 vaccine?
- 5) What are the factors affecting the thoughts about getting the Covid-19 vaccine?

Materials and Methods

This study was designed as cross-sectional research.

Study Population and Sample Size

The universe of the study consisted of 504 HCPs (academicians, assistant doctors, nurses) working at the Harran University Hospital. The research was completed with a total of 183 HCPs (including 65 nurses, 64 academicians, and 54 assistant doctors), who were working in their unit during the research period and were volunteering to participate. The confidence interval of the study was calculated as 90% with 183 participants (calculation for confidence interval was used the Raosoft sample size calculator). This study was approved by the Harran University

Ethics Committee (09.11.2020; session: 19; decision no: HRU/20.19.24). In addition, the Ministry of Health's Covid-19 Study approval was received.

Data Collection

Researchers visited the units where the HCPs were working on 7-11 December 2020 and hand-delivered the data collection form to them. Participants were asked to fill the form through the self-report method. Participation in the study was on a voluntary basis. Completing one form took about 10 to 15 minutes.

The questionnaire developed by the researchers was used in the study. The form included questions about the followings: gender, age, occupation, units they were working at, whether they were working in a unit dedicated to Covid-19, working time in a unit dedicated to Covid-19, whether or not to have Covid-19 infection, presence of chronic disease, whether to get flu (influenza) or pneumococcal vaccine before and during the pandemic period, whether to get Covid-19 vaccine if it had been developed before and the reasons if the answer was yes (fear of illness or death, fear of transmitting the virus to their family and loved ones, being in the risk group, presence of a pandemic threat, other) or no (concerns about the adverse events, not believing in its effectiveness, feeling like a guinea pig, the fact that the vaccine had been newly developed, having to pay a fee, other), and whether they believed that the vaccine developed would reduce the incidence of Covid-19.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows version 23 software. Continuous variables were defined as mean \pm standard deviation and categorical variables were defined as number and percentage. Chi-square test was used to compare categorical variables. Binary logistic regression analysis was used to determine the independent predictors of the thoughts about getting Covid-19 vaccine. A *p* value of < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

The mean age of the participants was 32.72 ± 8.83 years, ranging from 20 to 60 years. Of the participants, 62.8% were males, 29.5% were academicians, 35.5% were nurses and 35% were physician assistants. The rate of participants who reported working in clinical services was 63.3%. 21.3% of the participants reported that they had Covid-19 infection. Participants' working time in a unit dedicated to Covid-19 ranged from zero to nine months, with a mean time of 1.96 ± 2.53 months (Table 1).

The rate of those reporting that they had a chronic disease was 13.7%. While 17.5% of the participants reported that they got a vaccine before the pandemic, 39.9% reported that they got a vaccine during the pandemic period. The rate of HCPs who were willing to get the Covid-19 vaccine was 53.6% (Table 2). Of the participants, 74.9% thought that the Covid-19 vaccine would have an effect

on reducing the incidence (Table 2).

Table 1. Characteristic of participants

	n	%
Age		
Mean ± SD, (Min-Max) = 32,72 ± 8,83 (20-60)		
Gender		
Female	68	37.2
Male	115	62.8
Work		
Nurse	65	35.5
Academic personel	64	35.0
Asistant Doctor	54	29.5
Department		
Services of Clinic	76	63.3
Outpatient Clinic	4	3.3
Intensive Care Unit	40	33.3
Covid-19 Infection		
Yes	39	21.3
No	144	78.7

Table 2. Distributions Regarding Vaccine Applications

Do you have a Chronic Illness?	n	%
Yes	25	13.7
No	158	86.3
Were You Vaccinated Before the Pandemic?		
Yes	25	13.7
No	158	86.3
Have You Vaccinated During the Pandemic Period?		
Yes	73	39.9
No	110	60.1
If you had the opportunity, would you get Covid-19 vaccine?		
Yes	98	53.6
No	85	46.4
Do you think Covid Vaccine will have an effect on reducing the incidence?		
Yes	137	74.9
No	42	23.0
Partially	4	2.1

When the thoughts of the participants about the Covid-19 vaccination were examined according to their infection status, 53.8% of those who were willing to get the Covid-19 vaccine had the Covid-19 infection whereas 53.5% of them stated that they did not have Covid-19 infection. There was no difference between the thoughts on getting the Covid-19 vaccine and having Covid-19 infection (Table 3). Of those who were willing to be vaccinated, 65.7% reported that they thought the vaccine would reduce the incidence of Covid-19 infection, 16.7% stated that they thought the vaccine would not reduce the incidence of Covid-19 infection, and 25% reported that they thought the vaccine would partially affect the incidence of Covid-19 infection. There was a significant difference between the thoughts about getting the Covid-19 vaccine and the effect of the vaccine on the incidence of Covid-19 (Table 3).

The regression analysis showed that thoughts about getting the Covid-19 vaccine was found to be affected 2.721-fold by the male gender (odds ratio [OR]: 1.2 - 5.9), 0.356-

fold by getting vaccinated during the pandemic period (OR: 0.1 - 0.7), and 19.272-fold by the thought that the Covid-19 vaccine would reduce the incidence (OR :1.1 - 312.9) (Table 4).

Table 3. The Impact of Vaccination on Covid Infection and the Reduction of Covid-19 Incidence

Covid-19 Infection Status	Covid-19 Vaccination Status		p
	Yes n(%)	No n(%)	
Yes	21(53.8)	18(46.2)	0.556
No	77(53.5)	67(46.5)	
The Impact of Vaccination on Reduction of Covid Incidence			
Yes	90(65.7)	47(34.3)	0.001
No	7(16.7)	35(83.3)	
Partially	1(25.0)	3(46.4)	

Table 4. Covid-19 vaccination Preferences

Variables	OR	%95-Cl	SE	p
Age	1.053	0.990-1.119	0.031	0.102
Gender	2.721	1.247-5.940	0.398	0.012
Working Covid space	0.652	0.309-1.374	0.380	0.261
Status of Covid-19 infection	1.606	0.692-3.729	0.430	0.271
Status of Choronic Disease	0.484	0.162-1.448	0.559	0.194
Vaccinated Before the Pandemic	0.836	0.288-2.427	0.544	0.742
Vaccinated During the Pandemic	0.356	0.165-0.765	0.390	0.008
The Impact of Vaccination on Reduction of Covid Incidence	19.272	1.187-312,977	1.422	0.037

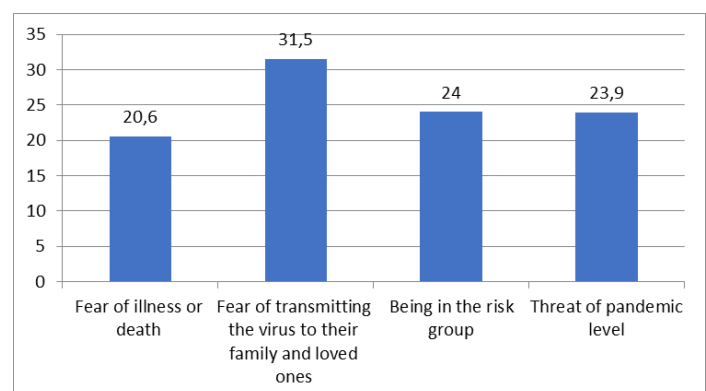


Figure 1. The most frequently reported reason for willingness to be vaccinated

Participants who answered yes to the question ‘would you get the Covid-19 vaccine?’ were observed to be willing to be vaccinated mostly due to the fear of transmitting the virus to their family and loved ones (41.5%); 29% stated that they were willing to be vaccinated since they

were in the risk group and 24.5% due to fear of illness or death (Figure 1).

The most frequently reported reason for unwillingness to be vaccinated was observed to be possible adverse events (27.9%), followed by the fact that the vaccine had been newly developed (22.4%), feeling like a guinea pig (13.7%), not believing in the effectiveness of the vaccine (10.9%) and having to pay a fee (0.5%) (Figure 2).

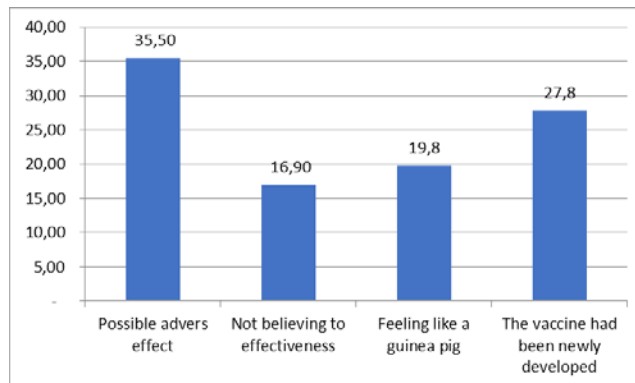


Figure 2. The most frequently reported reason for unwillingness to be vaccinated

Discussion

This cross-sectional study has investigated the attitudes of 183 HCPs working in a university hospital towards the Covid-19 vaccine. One of every two HCPs (53.6%) reported that they wanted to be vaccinated. In addition, there was a significant difference between the thoughts about getting the Covid-19 vaccine and the thought that the vaccine would reduce the incidence of the disease. The majority of the participants stated that they wanted to be vaccinated due to fear of transmitting the disease to the loved ones whereas concerns about adverse events were the most common reason for unwillingness to be vaccinated. The results of the present study have shown that having a male gender, vaccination during the pandemic period and the thought that the Covid-19 vaccine will reduce the incidence of the disease are factors that affect the willingness to get the Covid-19 vaccine.

The incidence of influenza infection in HCPs is higher than in other individuals. The presence of influenza among HCPs causes labor loss, disruption of health services, and additional costs. Furthermore, infected HCPs increase the disease burden by transmitting the virus to patients and colleagues. Therefore, prevention of influenza among HCPs is of great importance (9). Findings obtained from the present study showed that almost two out of ten HCPs (17.5%) had vaccinations such as pneumococcal and seasonal influenza vaccines in the pre-pandemic period. There are studies reporting different vaccination rates in the literature. In a study involving 889 physicians from the infection control committee and nurses from 56 countries, the vaccination rate was reported to be the highest in Finland, Israel, Portugal, and Norway (100%) whereas

this rate was 39% in Turkey (8). In a study by Solay et al. (7) conducted in 2020, 10.4% of HCPs were observed to have the seasonal flu vaccine. Kul and Korkmaz asked 371 participants whether they had influenza vaccine and found that 134 (36.1%) of them get vaccinated at least once in their lives (10). Different vaccination rates in the literature and the present study may be due to any legal or cultural reasons. Religiosity and use of alternative medicine, family lifestyle, perceived disease risks, vaccine efficacy and side effects, concerns about vaccine safety, perceived advantages, previous negative experience with vaccination, and social environment are among the cultural reasons for vaccination hesitation / rejection (11). Contrary to the low vaccination rates in Turkey, it is known that 78.4% of HCPs in the United States received vaccination in the 2017-2018 season and 80.6% in the 2019-2020 season (12). In the present study, the rate of seasonal influenza or pneumococcal vaccination was observed to increase during the pandemic period (39.9%). In other words, the number of HCPs receiving pneumococcal and seasonal influenza vaccination increased during the pandemic period (four out of ten people), showing that particularly HCPs try to protect their health more during the pandemic period. In a study conducted by Fournet et al. (13) in 2018, the rate of seasonal flu vaccination among HCPs was observed to increase compared to the previous year. Findings in the literature and obtained from the present study support the view that vaccination is considered as the strongest shield that both reduces costs and protects people from disease in all societies.

The vaccination coverage also varies among HCPs. In a systematic review of 37 studies investigating factors related to vaccination, doctors were reported to have a more positive attitude towards the vaccination while nurses had a negative attitude (14). According to data reported by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the flu vaccination coverage is highest among physicians (98.0%), followed by nurses (92.0%) and physician assistants (88.8%) (12). Keske et al. (8) stated that being a scientific authority was an important factor in vaccination and that the rate of vaccination was higher among physicians compared to nurses and other HCPs. In a study conducted for the acceptance and implementation of the Covid-19 vaccine in Malta, influenza vaccination coverage was found to be higher among physicians compared to nurses and the rates were found to be similar in 2020 (13). In a study by Fu et al. (6) involving Chinese HCPs, three-quarters of the participants reported that they would get the Covid-19 vaccine. In the present study, the overall rate of HCPs who wanted to get the Covid-19 vaccine was found to be 53.92%. HCPs who were willing to get the Covid-19 vaccine were found to be academicians (61.1%), physician assistants (56.3%), and nurses (44.6%), respectively Grech et al. (13) (2020) reported that the number of physicians who would get the Covid-19 vaccine

was higher compared to nurses. Shehar et al. (2021) reported in their study that 36 were willing to get the vaccine as soon as possible, and 56 were not sure to willing to get the vaccine (15).

In the present study, one of every two HCPs (53.8%) who had the Covid-19 infection wanted to get the Covid-19 vaccine whereas the rate of those who were unwilling to be vaccinated despite having had Covid-19 infection was 53.5%. In other words, regardless of whether or not they have had Covid-19 infection, HCPs have similar attitudes towards vaccination. Vaccination and vaccine hesitancy is a known fact (16,17). However, personal precautions alone are not sufficient to control the disease caused by a virus that leads to the deaths of millions. For this reason, vaccine hesitancy should be avoided by combining both legal and administrative mechanisms. Health-care professionals have important responsibilities in this regard, both to protect their own health and to raise awareness of society.

According to the present findings, 65.7% of HCPs, who want to get the Covid-19 vaccine, believe that vaccination will reduce the incidence of disease. Although they want to get the Covid-19 vaccine, 25.0% of HCPs believe that the vaccine will have a partial effect on the incidence and 16.7% of HCPs believe that the vaccine will not affect the incidence. This significant difference shows that HCPs rely on vaccination, particularly in outbreaks that affect a large proportion of the population such as pandemics. In the Keske et al.'s (8) study, 87% of the participants thought that the effectiveness of the influenza vaccine was more than 80% (8).

There are several factors that affect the males' risk-taking tends (18,19). Therefore, they may show more assertive behaviours in the occurrence of a new situation. In the present study, the male gender was observed to increase the vaccination status two-fold. In a study from Malta, males were found to more tend to be vaccinated, similar to the present study (13). Having vaccinated in another pandemic period, except for the Covid-19 pandemic, and believing that the Covid-19 vaccine would reduce the incidence were found to be the factors affecting the thoughts about getting the Covid-19 vaccine.

In the present study, the reasons why HCPs isn't wanted to be vaccination; fear of transmitting the virus to the loved ones, being in the risk group, and fear of illness or death. In a study by Fu et al. (6) regarding the acceptance of Covid-19 vaccine by HCPs, factors influencing vaccine acceptance were reported to be as follows: seasonal flu, resistance, vaccination of those who had social contacts, high probability of infection, fee, vaccine efficacy, and safety. Similar to the present study, Keske et al. (8) and Bish et al. (14) reported that self-protection and protection of family members, being in the risk group, and believing in the efficacy of the vaccine were positive motivators for vaccination. Keske et al. (8) reported the leading motivators of vaccination were free availability of the

vaccine and willingness to be a role model (8). In our study, the reasons why the HCPs who were unwilling to receive the vaccine were found to be as follows: concerns about the adverse events, the fact that the vaccine had been newly developed, feeling like a guinea pig, not believing in its effectiveness, and having to pay a fee. Suspicions about vaccine efficacy, possibility of adverse events, and being anti-vaxxer were the most common reasons for vaccine rejection (8,13,14). Keske et al. (8) further reported that being in Turkey caused negative intentions towards vaccination. HCPs are among the leading groups at high risk of becoming infected in the pandemic starting in 2019 (6). Vaccination practices have been initiated rapidly in different parts of the world to protect HCPs and society from Covid-19. Vaccines developed at an unprecedented pace cause hesitancy among HCPs; which is important for both their own health and the health of the patients they are in contact with (20).

Limitations

While this study reveals the hesitation / intention for COVID-19 vaccine, it is insufficient to reveal additional factors that may be specific to a particular virus and population. Another limitation is that it is a cross-sectional study that cannot infer the causal relationship. As well as, the sample size is limited.

Conclusion

The existing pandemic can be only taken under control by vaccination. Hesitations of HCPs regarding vaccination and related barriers need to be overcome. Providing scientific information sharing among HCPs may increase vaccination coverage. Vaccination will not only help HCPs protect themselves but also ensure that they will serve as a role model for society to increase vaccination coverage.

Ethical Approval: This study was approved by the Harran University Ethics Committee (09.11.2020; session: 19; decision no: HRU / 20.19.24). In addition, the Ministry of Health's Covid-19 Study approval was received.

Author Contributions:

Concept: Ş.K.,R.C.

Literature Review: Ş.K.,R.C.

Design : Ş.K.,R.C.

Data acquisition: Ş.K.,R.C.

Analysis and interpretation Ş.K.,R.C.

Writing manuscript: Ş.K.,R.C.

Critical revision of manuscript: Ş.K.,R.C.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Annakkaya A, Yıldız Gülhan P, Güleç Balbay E, Balbay Ö, Arbak P. Göğüs Hastalıkları Kliniği, Pandemi Tecrübeleri. Konuralp Med J. 2020;12(S1): 361-3.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-33
3. Salvatori G, Luberto L, Maffei M, Aurisicchio L. Roscilli G,

- Palombi F, et al. SARS-CoV-2 Spike Protein: an optimal immunological target for vaccines. *J Transl Med* 2020;18:222.
4. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020;10(17):7821–7835.
 5. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum vaccin immunother*. 2018;14(3):772–89.
 6. Koruk I, Tekin-Koruk S, Tuncer K, Demir C, Kara B, Seyhanoglu AS. The immunization level of healthcare workers against occupational infectious diseases in sanliurfa. *KLI-MIK Journal*. 2014;27(2):48-56.
 7. Haykir Solay A, Uzar H, Acar A, Eser F, Duman Z, Sencan I, et al. Health Workers' Attitudes Toward Influenza Vaccine, Vaccination Rates, and Incidence of Nosocomial Influenza in a Tertiary Care Center. *Journal of ANKEM* 2020;34(1):6-12
 8. Keske Ş, Muters NT, Tsioutis C, Ergönül Ö. EUCIC influenza vaccination survey team. Influenza vaccination among infection control teams: A EUCIC survey prior to COVID-19 pandemic. *Vaccine* 2020;14;38(52):8357-61.
 9. Azap A. How to Prevent Influenza Among Health Care Workers. *Turkey Clinics J Inf Dis-Special Topics*. 2015;8(1):15-9
 10. Kul G, Korkmaz N. The Approach of Health Care Workers to Influenza Vaccination *J Contemp Med* 2020;10(3):421-4
 11. Yüksel GH, Topuzoğlu A. Aşı Redlerinin Artması ve Aşı Karşıtlığını Etkileyen Faktörler. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi*. 2019;4:244-58
 12. Razzaghi H, Kahn KE, Black CL, Lindley MC, Jatlaoui TC, Fiebelkorn AP, et al. Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant women – United States, *MMWR*. 2020;69:1391-7
 13. Fournet N, Mollema L, Ruijs WL, Harmsen IA, Keck F, Durand JY, et al. Under-vaccinated groups in Europe and their beliefs, attitudes and reasons for non-vaccination; two systematic reviews. *BMC Public Health*. 2018;18:196.
 14. Bish A, Yardley L, Nicoll A, Michie S. Factors associated with uptake of vaccination against pandemic influenza: A systematic review. *Vaccine*. 2011;29(38);6472-84.
 15. Shekhar R, Sheikh AB, Upadhyay S, Singh M, Kottewar S, Mir H, et al. Covid-19 Vaccine Acceptance among Health Care Workers in the United States. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):119
 16. Lau LHW, Lee SS, Wong NS. The continuum of influenza vaccine hesitancy among nursing professionals in Hong Kong. *Vaccine*. 2020;38(43):6785-93
 17. Di Martino G, Di Giovanni P, Di Girolamo A, Scampoli P, Cedrone F, D'Addezzio M, et al. Knowledge and attitude towards vaccination among healthcare workers: a multi-center cross-sectional study in a Southern Italian Region. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):248.
 18. C Turner, R McClure. Age and gender differences in risk-taking behaviour as an explanation for high incidence of motor vehicle crashes as a driver in young males, *Inj. Control. Saf. Promot*. 2003;10(3):123–30,
 19. Günal Ö, Türe E, Bayburtlu M, Arslan U, Demirağ MD, Taşkın MH, et al. Evaluation of Patients Diagnosed with Covid-19 in Terms of Risk Factors. *Mikrobiyol Bul* 2020;54(4):629-637.
 20. Caddy S. Developing a vaccine for Covid-19 *BMJ* 2020;369:m1790

Evaluation of Clinical Features and Treatment Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Single Center Experience

Kronik Myeloid Lösemi Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedaviye Yanıtlarının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Mesut GÖÇER¹ , Erdal KURTOĞLU¹ 

¹ Antalya Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Antalya, TURKEY

Abstract

Background: Chronic myeloid leukemia is a clonal hematopoietic stem cell disorder that leads to an increase in myeloid cells, erythroid series, and platelets in peripheral blood and causes pronounced myeloid hyperplasia in the bone marrow. The treatment and follow-up criteria in patients with CML have changed significantly in the recent years. In the pre-imatinib period, CML has been treated with hydroxyurea, interferon therapy, chemotherapy, and most effectively, allogenic stem cell transplantation. The addition of imatinib mesylate, a tyrosine kinase inhibitor, to the treatment regime provided a superior overall survival rate compared to previous standard treatments. In this study, our aim is to demonstrate the demographic characteristics, clinical features, treatment and follow-up strategies, response status, and general survival rates of CML patients treated in our clinic.

Materials and Methods: 110 patients who were diagnosed with chronic phase CML during 2003–2019 were included in this study. The demographic characteristics and clinical findings including laboratory values, ultrasound findings, and bone marrow pathology results were evaluated retrospectively from their medical records

Results: Among the 110 patients included, 59 (53.6%) were male, and 51 (46.4%) were female, and the median age was 49.5 (18–82). At the time of diagnosis, only 32 (29.0%) patients were symptomatic, 71 (64.5%) had splenomegaly, and 51 (46.4%) had hepatomegaly. All patients were given 400 mg of imatinib as first-line therapy. With imatinib treatment, the rates of complete hematologic response (CHR), complete cytogenetic response (CyCR), and major molecular response (MMR) were 100.0%, 72.5% and 69.6%, respectively. In the follow-up, 3 (2.7%) patients were observed to progress to the blastic phase. The overall survival rate was 86.4%.

Conclusions: Imatinib has proven to be a tolerable, effective and safe agent in the first-line treatment of CML patients. Treatment choice after imatinib should take into consideration the patients' comorbidities.

Key Words: Chronic myeloid leukemia, Tyrosine kinase; Treatment response

Öz.

Amaç: KML periferik kanda miyeloid hücreler, eritroid seri ve trombositlerin artmasına yol açan, kemik iliğinde de belirgin miyeloid hiperplazisine neden olan klonal hematopoetik bir kök hücre hastalığıdır. KML tanılı hastaların tedavi ve takip kriterleri son yıllarda önemli oranda değişmiştir. İmatinib öncesi dönemde KML hidroksiüre, interferon, kemoterapi ve en etkili şekilde de allojenik kök hücre nakli ile tedavi edilmiştir. Tirozin kinaz inhibitörü imatinib mesilatın tedaviye eklenmesi önceki standart tedavilere kıyasla daha üstün bir genel sağ kalım sağlamıştır. Bu çalışmadaki amacımız, kliniğimizde tedavi edilen KML hastalarının demografik özelliklerini, klinik özelliklerini, tedavi ve izleme stratejilerini, yanıt durumlarını ve genel sağ kalım oranlarını belirlemektir.

Materyal ve Metod: 2003 ve 2019 tarihleri arasında kronik faz KML tanısı koyulan ve dosya kayıtlarına ulaşılabilen 110 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, ultrasonografi bulguları ve kemik iliği patoloji sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: 110 tane hastanın 59 (%53.6) tanesi erkek, 51 (%46.4) tanesi kadındı. Tanı anındaki medyan yaş 49.5 (18-82) saptandı. Tanı anında sadece 32 (%29.0) hasta semptomatikti. Hastaların tanı anında 71 (%64.5) tanesinde splenomegali ve 51 (%46.4) tanesinde hepatomegali vardı. Tüm hastalara ilk basamakta imatinib 400 mg verilmişti. İmatinib tedavisi ile 12. ayda THY oranı %100, TSY oranı %72.5 ve MMR oranı ise %69.6 saptandı. Takiplerde 3 (%2.7) hastanın blastik faza progrese olduğu görüldü. Tüm hastaların OS oranı %86.4 saptandı.

Sonuç: KML hastalarının ilk basamak tedavisinde imatinib tolere edilebilir, etkili ve güvenli bir ajan olduğunu kanıtlamıştır. İmatinib sonrası tedavi değişikliği yapılırken hastaların komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kronik myeloid lösemi, Tirozin kinaz; Tedavi yanıtı

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Mesut GÖÇER

Antalya Training and Research Hospital,
Department of Internal Medicine,
Division of Hematology,
Antalya, 07100, TURKEY

E-mail: gocermesut@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 04.01.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 09.02.2021

DOI: 10.35440/hutfd.853074

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by irregular production and uncontrolled proliferation of the granulocytic cell line without losing its differentiation capacity (1). It is a clonal hematopoietic stem cell disorder that causes significant myeloid hyperplasia in the bone marrow (1). In addition to the increase in myeloid cells in peripheral blood, it may lead to an increase in the number of erythroid series and platelets. The incidence of CML increases in adulthood and it constitutes 15%–20% cases of leukemia in this period (2). CML is characterized by t (9:22) translocation that generates the BCR–ABL fusion gene, a specific cytogenetic abnormality (3). The translocation t (9; 22) (q34; q11), known as the Philadelphia (Ph) chromosome, occurs as a result of the fusion of the Abelson proto-oncogene (ABL1) on chromosome 9 and the Break point cluster region (BCR) gene on chromosome 22 (4). Compared to the normal ABL gene, the BCR–ABL1 hybrid gene results in the synthesis of a chimeric fusion protein with high tyrosine kinase activity (5). Oncogenic BCR–ABL1 proteins affect cell proliferation, adhesion, migration, and DNA repair mechanisms by altering several signal pathways (6). Typical clinical presentation of CML has 3 different clinical phases: chronic, accelerated and blastic phases (7). Most patients are diagnosed in the chronic phase (8). If not treated appropriately, newly diagnosed chronic phase CML patients may progress to the accelerated phase and finally to the blastic phase. Among all clinical phases, the blastic phase of the disease has a poor prognosis, i.e., very short survival periods of 3–6 months (9). Initial symptoms in chronic phase CML are usually insidious, and ≈30% of patients are asymptomatic (10). Symptoms in CML often appear due to anemia and splenomegaly. The most common symptoms in the chronic phase include weakness, pallor, appetite and weight losses, and a feeling of abdominal distension/fullness.

CML diagnosis includes peripheral blood and/or bone marrow examination, accompanied by checking for the presence of Ph chromosome in karyotype or the detection of the BCR–ABL fusion gene either by fluorescent in situ hybridization (FISH) or polymerase chain reaction (PCR) method (11). The most important finding in peripheral blood smear analysis is neutrophilic leukocytosis and basophilia. Although leukocytosis is predominantly neutrophilic, all developmental stages of the granulocytic series can be observed in peripheral blood, from myeloblasts to segmented neutrophils (10). To date, various scoring systems have been identified to predict the disease prognosis among which sokal scoring system is one of the most commonly used. In this scoring system, age, blast percentage, spleen size, and high platelet count are included in the scoring (12).

There has been a rapid change and development in CML treatment in the last 30 years. In the pre-imatinib period,

the commonly used treatment modalities for CML included treatment with hydroxyurea (HU), interferon therapy, chemotherapy, and most effectively, allogeneic stem cell transplantation. The use of imatinib mesylate and tyrosine kinase inhibitor (TKI), which specifically targets tyrosine kinase activity, provided a superior overall survival (OS) progression-free survival rate compared to previous standard therapies (13). Second generation TKIs developed after imatinib (nilotinib and dasatinib) are more potent in inhibiting the BCR–ABL oncoprotein. They can be used instead of imatinib as a first-line treatment option for chronic phase CML. Two large randomized trials, ENESTnd and DASISION, showed that second generation TKIs are more effective in achieving optimal responses than imatinib (14, 15). It is important to select the most appropriate TKI to minimize the risk of progression at the time of diagnosis while also minimizing treatment-related toxicity. Our aim in this study is to provide the demographic characteristics, clinical features, treatment and follow-up strategies, response status and general survival rates in CML patients treated in our clinic.

Materials and Methods

In this single-center retrospective observational study, 110 patients who were diagnosed with chronic phase CML between 2003 and 2019 and with medical records were included. In addition to the demographic characteristics of the patients, clinical features, laboratory values, ultrasonography findings and bone marrow pathology results at the time of diagnosis were evaluated.

Hematological response was defined as follows: normalization of leukocyte and platelet counts, <5% total myelocyte and metamyelocyte count in peripheral blood smear, no detection of blast and promyelocytes, no extramedullary involvement, no findings of accelerated and blastic phase within 3 months after the initiation of treatment. Molecular responses of the patients to the treatment were evaluated by real time polymerase chain reaction (real time PCR) at 3, 6, and 12 months. BCR–ABL1 transcript levels of 10% at 3 months, <1% at 6 months, and 0.1% from 12 months were defined as optimal response. Cytogenetic response control was evaluated by investigating the results of conventional cytogenetic examination and/or FISH method performed with bone marrow aspiration material obtained ≥12 months of treatment. Complete cytogenetic response was defined as a Ph (+) metaphase count of 0%. In statistical analysis, the data was presented as number, percentage, mean, and median. The mean survival duration of the patients was calculated with Kaplan–Meier curves. Factors affecting OS duration were examined by the univariate Cox regression model. SPSS 22.0 program was used in the calculations.

Results

Among the 110 patients included in the study, 59 (53.6%) were male and 51 (46.4%) were female. The demographic characteristics of patients are summarized in Table-1. The median age of the patients at the time of initial diagnosis was 49.5 (18–82), while the median age at the last follow-up was 56. The median follow-up period of the patients was 69.5 (11–209) months. At the time of diagnosis, 32 (29.0%) of the patients had symptoms. Based on the evaluation of the sokal risk score at the time of diagnosis, 46 (41.8%) patients were found to be at high risk. With regard to comorbidities, 12 (10.9%) patients had diabetes mellitus, 8 (7.2%) had hypertension and 6 (5.4%) had coronary artery disease. Imatinib (400 mg) was administered to all diagnosed patients as first-line therapy. Prior to treatment with imatinib, 61 (55.5%) of the patients were treated with hydroxyurea. Among the 110 patients, 95 (86.4%) were alive and had regular follow-up while 15 (13.6%) patients died due to disease-related or unrelated reasons. OS curves of the patients are shown in Figure-1. When the recent treatment status of the patients was evaluated, 57 (60.0%) of them were receiving first-line, 28 (29.4%) were receiving second-line and 8 (8.4%) were receiving third-line treatment, while 2 (2.2%) of them were followed up without medication. One of the patients who were followed up without medication discontinued the treatment after the first-line treatment and the other after the fourth stage.

Table 1. Demographic and clinical features of the patients

	n=110 (100%)
Age, median	56 (20–85)
Age of Diagnosis, median	49.5 (18–82)
Sex, n (%)	
Female	51 (46.4)
Male	59 (53.6)
Presence of Symptoms at Diagnosis, (%)	
Yes	32 (29.0)
No	78 (71.0)
Sokal Risk Score, n (%)	
Low	27 (24.5)
Medium	37 (33.7)
High	46 (41.8)
Follow-up Period, median month	69.5 (11–209)
Use of hydroxyurea before imatinib, n (%)	61 (55.5)
Final Treatment Status, n (%)	
First line	57/95 (60.0)
Second line	28/95 (29.4)
Third line	8/95 (8.4)
Drug-free follow-up	2/95 (2.2)
Survival Status, n (%)	
Alive	95 (86.4)
Dead	15 (13.6)

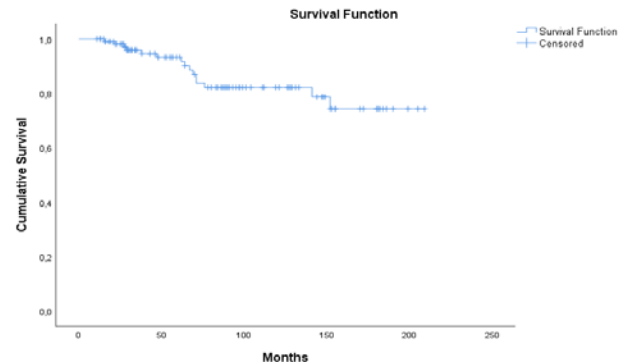


Fig 1. Overall survival analyses for all patients with the diagnosis of CML

Bone marrow biopsies showed that 33 (30.0%) of the patients had fibrosis. Evaluation of bone marrow cellularity revealed that 2 (1.8%) of the patients were hypocellular, 5 (4.5%) normocellular, and 103 (93.6%) hypercellular. In the initial diagnosis, 71 (64.5%) patients had splenomegaly, and 51 (46.4%) had hepatomegaly. The median size of spleen evaluated by ultrasonography was 156.5 (95–270) cm, and the median liver size was 146.5 (117–235) cm. Responses to imatinib treatment given to all patients as first-line treatment are summarized in Table 3. Complete hematological response (CHR) was achieved in 95/110 (86.4%) patients at 3 months, 105/110 (95.4%) patients at 6 months, and 102/102 (100%) patients at 12 months. Major molecular response (MMR) was observed in 14/110 (12.7%) patients at 3 months, 44/110 (40.0%) patients at 6 months and 71/102 (69.6%) patients at 12 months. A bone marrow biopsy was made, and cytogenetic analysis was performed at the 12th month in patients who continued imatinib treatment. A complete cytogenetic response (CCyR) was observed in 74/102 (72.5%) patients at 12 months. Due to primary resistance in 20 patients and secondary resistance in 24 patients, a total of 44 (40%) patients were switched to second-line treatment. The median time to switch to a second-line treatment was 27.5 (6–118) months. Nilotinib was used in 21 (47.7%) patients and dasatinib in 23 (52.3%) patients for second-line therapy. Because of the development of primary resistance in 4 (19.0%) of 21 patients using nilotinib, secondary resistance in 1 (4.7%) and side effects (acute pancreatitis) in 1 (4.7%), the third-line treatment was initiated. The third-line treatment was initiated due to the development of primary resistance in 1 (4.1%), secondary resistance in 2 (8.3%) and side effects (pleural effusion) in 4 (16.6%) of 24 patients who were on dasatinib. Dasatinib was started as third-line treatment in patients receiving nilotinib as second-line treatment, and vice versa. The median time to switch to third-line therapy was 29.5 (10–130) months. Bosutinib was started as fourth line therapy in 1 patient; however, the patient could not tolerate the drug, and the treatment was discontinued. It was found that 3 (2.7%) patients progressed to the blastic phase during their follow-up.

Table 2. Laboratory, pathology and ultrasonography results of patients

Leukocytes 10 ³ /mm ³ ; median	88600 (14600–527400)
Hemoglobin g/L; median	10.4 (5.5–15.7)
MCV µm ³ ; median	86 (57–106)
Hematocrit	32.2 (17.3–48.6)
Platelet 10 ³ /mm ³ ; median	459000 (95000–4975000)
Fibrosis in the Bone Marrow; n (%)	
Yes	33/110 (30.0)
No	77/110 (70.0)
Bone Marrow Cellularity; n (%)	
Hypocellular	2/110 (1.8)
Normocellular	5/110 (4.5)
Hypercellular	103/110 (93.6)
Splenomegaly at the Time of Diagnosis; n (%)	71/110 (64.5)
Spleen size cm; median	156.5 (95–270)
Hepatomegaly at the Time of Diagnosis; n (%)	51/110 (46.4)
Liver Size cm; median	146.5 (117–235)

MCV: Mean corpuscular volume

Table 3. Hematologic, molecular and cytogenetic response rates of CML patients to imatinib treatment.

	3.Months	6.Months	12.Months
CHR	95/110 (86.4)	105/110 (95.4)	102/102 (100.0)
MMR	14/110 (12.7)	44/110 (40.0)	71/102 (69.6)
CCyR	-	-	74/102 (72.5)

CHR: complete hematologic response, MMR: major molecular response, CCyR: complete cytogenetic response

Discussion

In this retrospective study, demographic characteristics, laboratory findings, treatment choices, treatment responses, and side effects related to treatment were evaluated in 110 patients followed up in a single center with a diagnosis of chronic phase CML. The mean age of the studied patients at the time of diagnosis was 49.5 (18–82) similar to other studies. While the mean age of the patients was 50 in the IRIS study and 46 in the ENESTnd study, it was found to be 46.1 in a multi-center study conducted in our country (16–18). It is known that CML is more common in men (19). This was supported by 61.7% of patients in the IRIS study and 56% in the ENESTnd study being male (16, 17). Similar to these studies, 53.6% of the patients were male in our study. In the study of the Turkish CML study group, the proportion of female patients (50.7%) was minimally higher than that of men (18).

Symptoms and clinical manifestations of patients with CML may vary depending on the disease phase. In various studies, ≈50% of the patients were diagnosed with suspected routine blood tests during the asymptomatic period (20). Among symptomatic patients, the most common complaints were malaise, fatigue, and abdominal distension. In our study, only 29% of patients had symptoms at the time of diagnosis. As the patient's comorbidities increase, hospital admissions and blood count frequencies also increase. Considering all these, diagnosis can be made in the early period of the disease when patients are asymptomatic. Hepatomegaly and splenomegaly may be observed during physical examination in patients with CML. While the rate of hepatomegaly was found to be 46.5% in one study, that of splenomegaly was found to be 64.7% in another study (18, 21). Similar to these results, we determined the hepatomegaly and splenomegaly

rates to be 46.4% and 64.5%.

There have been major changes in the CML treatment over the years. First, cytoreductive agents (Hydroxyurea and Busulfan) were introduced in the treatment, and subsequently, biological response modifiers (interferons) were added. Allogeneic stem cell transplantation, which was previously the only curative treatment, is currently administered only to patients who are resistant to other treatments and young patients. Tyrosine kinase inhibitors imatinib, nilotinib, bosutinib, dasatinib, and ponatinib have replaced all these previous treatments in the treatment of CML. Due to the current reimbursement conditions in our country, imatinib is used for first-line treatment in all patients. In our study, we evaluated the hematological, molecular, and cytogenetic responses of the patients to imatinib treatment used as the first-line treatment. CHR rates were 86.4% at 3 months, 95.4% at 6 months and 100% at 12 months. In a study conducted in our country involving 1133 patients, the rate of CHR on imatinib was found to be 95.7%, which is similar to our results (18).

According to the European Leukemia Network (ELN) recommendations, failure to achieve CCyR in the 12th month on imatinib treatment is considered as a treatment failure. In our study, CCyR rate was found to be 72.5% in the analysis performed from bone marrow aspiration material at the 12th month. While the observed CCyR rate was 63.8% in the study by Şahin et al., it was 82% in the IRIS study. [18][13]. The MMR rate in patients on imatinib treatment was 69.6% in our study. In a multi-center study by Lakhali et al., the MMR response rate in patients using imatinib was found to be 68.4%, similar to our study (22). The high rates of CHR, CCyR, and MMR demonstrated by imatinib in first-line therapy prove its efficacy. In our study, 20 patients switched to secondary treatment because of primary imatinib resistance and 24 patients due to secondary imatinib resistance. None of our patients on imatinib treatment had to switch their medication due to side effects. In the study of Şahin et al., it was necessary to switch the treatment as a result of development of side effects or drug intolerance due to imatinib treatment in ≈9% of the patients [18]. All these results show that imatinib has an acceptable potential for side effects in first-line treatment.

In our study, we found that the patient distribution for dasatinib (23 patients) and nilotinib (21 patients) in second-line treatment was similar. Their efficacy could not be compared because data was insufficient. Treatment was discontinued in 4 (16.6%) patients receiving dasatinib due to pleural effusion and in 1 (4.7%) patient receiving nilotinib due to acute pancreatitis.

It is known that chronic phase CML patients may progress to an accelerated or blastic phase at a rate of 1%–1.5% each year during their follow-up (23). In our study, during follow-up, we found that 3 (2.7%) patients progressed to blastic phase.

The most important limitation of our study is that the patient population receiving second-line treatment is not very large, and there is insufficient data in terms of treatment responses in this group. Apart from that, we believe that it is a study with a sufficiently high number of patients as a single center experience. In conclusion, in our study in which we evaluated patients who were followed up and treated with a diagnosis of CML, it was seen that imatinib was a safe and effective therapeutic agent in first-line treatment. When the treatment is to be switched, the appropriate 2nd generation TKI should be chosen, considering the comorbidities of the patients.

Ethical Approval: Approval was obtained from the hospital management and Antalya Training and Research Hospital Ethics Committee (protocol number/date: 16-20/22.10.2020) to use patient data. The study was conducted according to the ethical principles of the Helsinki Declaration.

Author Contributions: Concept: MG; Literature Review: MG, EK Design: MG; Data acquisition: MG, EK; Analysis and interpretation: MG, EK; Writing manuscript: MG; Critical revision of manuscript: MG, EK

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. Vol. 340, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society ; 1999. p. 1330–40.
2. Goldman JM, Melo J V. Mechanisms of disease: Chronic myeloid leukemia - Advances in biology and new approaches to treatment. Vol. 349, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society ; 2003. p. 1451–64.
3. Corm S, Roche L, Micol JB, Coiteux V, Bossard N, Nicolini FE, et al. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: A population study. *Blood*. 2011;118(16):4331–7.
4. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93–9.
5. Davis RL, Konopka JB, Witte ON. Chromosomal Translocation Generates Altered c-abl Proteins with Similar In Vitro Kinase Properties. Vol. 5, MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY. 1985.
6. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. Vol. 5, Nature Reviews Cancer. Nature Publishing Group; 2005. p. 172–83.
7. Vardiman JW. Chronic Myelogenous Leukemia, BCR-ABL1+. *Am J Clin Pathol*. 2009;132:250–60.
8. Steinberg M. Dasatinib: A tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther*. 2007 Nov 1;29(11):2289–308.
9. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Rios MB, Giles FJ, et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: Analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer*. 1999;86(12):2632–41.
10. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997 Jan 1;96(1):111–6.
11. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: Recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007;110(4):1092–7.
12. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984 Apr;63(4):789-99.
13. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994–1004.
14. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353–60.
15. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123(4):494–500.
16. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2018 Mar 1;93(3):442–59.
17. Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251–9.
18. Sahin F, Saydam G, Comert M, Uz B, Yavuz AS. Turkish Chronic Myeloid Leukemia Study: Retrospective Sectional Analysis of CML Patients. *Turkish J Hematol*. 2013;30(4):351–8.
19. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
20. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):164–72.
21. Al-Amri AM. Outcome of Chronic Myeloid Leukemia-Chronic Phase Patients Treated With Imatinib: A Local Experience. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2018;18(3):199–203.
22. Ben Lakhel R, Ghedira H, Bellaaj H, Ben Youssef Y, Menif S, Manai Z, et al. Chronic myeloid leukemia patients in Tunisia: epidemiology and outcome in the imatinib era (a multicentric experience). *Ann Hematol*. 2018;97(4):597–604.
23. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood*. 2012;120(4):737-47.

Yeni Nesil Dizileme Teknolojileri İle Kanserde Mitokondriyal DNA Analizi

Mitochondrial DNA Analysis by Next Generation Sequencing Technologies in Cancer

Şirin KILIÇTURGAY YÜKSEL¹ , Cemaliye BOYLU AKYERLİ² ¹ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE² Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Hücre için başta enerji metabolizması ve yapı taşlarının üretimi olmak üzere oldukça önemli bir role sahip olan mitokondrinin kanserdeki rolü henüz tam olarak bilinmemektedir. Mitokondriyal genomdaki varyasyonlar ve polimorfizm kombinasyonları kullanılarak belirlenen haplogrupların farklı kanserlerdeki etkisi araştırılmaya devam edilmektedir. Bu nedenle, mitokondriyal genomu çoğaltarak yeni nesil yöntemlerle dizileme protokolünü optimize ederek kanser çalışmalarında kullanmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Gliom tümör örneklerinden elde edilmiş genomik DNAlar'dan mitokondriyal genom iki ayrı reaksiyon halinde Takara LA Taq DNA polimeraz ile çoğaltılmıştır. "Nextera XT DNA Library Prep Kit" kullanılarak kütüphane oluşturulmuş ve yeni nesil dizileme MiSeq FGx cihazında gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler "mtDNA Server" veritabanı kullanılarak mitokondriyal varyasyonlar, heteroplazmi oranları ve haplogruplar açısından analiz edilmiştir.

Bulgular: Mitokondriyal genom için yeni nesil dizileme protokolü optimize edilmiştir. Detaylı analiz edilen iki tümör örneğinde çeşitli varyasyonlar ve bunların heteroplazmi oranları tespit edilebilmiştir. Ayrıca, örnekler ait haplogruplar da saptanmıştır.

Sonuç: Mitokondriyal varyasyonların kanser biyolojisi üzerindeki etkisi hala araştırılmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojileri özellikle heteroplazmi oranı düşük tümörlerin analizinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Mitokondriyal DNA, Varyasyonlar, Yeni nesil dizileme

Abstract

Background: The role of mitochondria in cancer, which has a very important role for the cell, especially in energy metabolism and the production of building blocks, is not yet fully understood. The effects of mitochondrial genome variations and haplogroups, that are determined by the combinations of polymorphisms, on different cancers are still investigated. Therefore, we aimed to optimize and use next generation sequencing protocol in cancer research by amplifying the mitochondrial genome.

Materials and Methods: Mitochondrial genome was amplified in two separate reactions with Takara LA Taq DNA polymerase from genomic DNAs obtained from glioma tumor samples. A library was constructed using the "Nextera XT DNA Library Prep Kit" and next generation sequencing was performed on MiSeq FGx device. The data were analyzed in terms of mitochondrial variations, heteroplasmy ratios and haplogroups using the "mtDNA Server" database.

Results: Next generation sequencing protocol for the mitochondrial genome was optimized. Several variations and their heteroplasmy ratios were detected for the two tumor samples that were analyzed in detail. In addition, haplogroups of these samples were also determined.

Conclusions: The impact of mitochondrial variations on cancer biology is still under investigation. Next generation sequencing technologies are a reliable method that can be used in the analysis of tumors especially with low heteroplasmy ratios.

Key Words: Cancer, Mitochondrial DNA, Next generation sequencing, Variations

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Şirin KILIÇTURGAY YÜKSEL
Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar
Üniversitesi Kayışdağı cad. No:32,
34752 Ataşehir, İstanbul / TÜRKİYE

E-mail: sirin.yuksel@acibadem.edu.tr

Received / Geliş Tarihi: 28.12.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 17.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.848101

Giriş

Mitokondri, hücrenin enerji ve hücre yapı taşlarının üretimi için vazgeçilmez bir organeldir. Kansere gibi hücre büyümesi ve çoğalmasının hızlı ve büyük ölçekte olduğu durumlarda da enerji ve yapı taşı sağladığı için anahtar roledir. Mitokondriyal genlerde mutasyonlar sıklıkla saptanmasına rağmen, bunlar genellikle mitokondriyal enerji metabolizmasını inaktive edici nitelikte değil, biyoenerjik ve biyosentetik durumu değiştirecek şekildedir (1).

Mitokondriyal genom nükleer genoma göre son derece küçüktür ve hücre genomundan farklı olarak, matrilineal kalıtım göstermektedir (2, 3). Mitokondriyal genom az sayıda ve hücre sağkalımı için önemli genleri kodlamaktadır. Bu genlerin kanserde değişen ihtiyaçlara nasıl uyum sağladığı bugün için bilinmemektedir. Mitokondriyal DNA'da (mtDNA) meydana gelen ağır mutasyonlar hücre içinde normal mtDNA ile karışık halde bulunurlar (heteroplazmi) (4, 5). Mutant mtDNA yüzdesinin artışı, enerji metabolizmasındaki hasarı arttırmaktadır. Bu durum, bazal enerji ihtiyacının yüksek ve mevcut enerji deposunun düşük olduğu beyin dokusunun kanserlerinde daha da ön plana çıkmaktadır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ileri evre gliom olan glioblastomlarda (GBM) mtDNA mutasyonları gösterilmiştir (6, 7). Tümör oluşumu ile ilişkili olabilecek, özellikle mitokondriyal solunum zincir proteinlerini kodlayan genlerde, birçok mitokondriyal somatik mutasyon farklı kanserlerde bildirilmiştir (8). Ayrıca, mitokondriyal genomda insanlar ve insan toplulukları arasındaki polimorfizm kombinasyonunun meydana getirdiği haplogrupların kanser yatkınlığını direkt olarak etkileyebileceği gösterilmiştir (1, 9).

Bu çalışmada amacımız, genomik DNA kullanarak mitokondriyal genomu çoğaltmak ve kanser biyolojisi üzerindeki etkisini araştırabilmek için yeni nesil yöntemlerle dizilemektir. Elde edilen mitokondriyal varyasyonları, heteroplazmi oranlarını ve haplogrupları kapsayacak veriler, mtDNA'nın kanserdeki rolünün anlaşılması açısından önem taşımaktadır.

Materyal ve Metod

Genomik DNA izolasyonu

-80°C'de saklanan periferik kan örneklerinden ve sıvı nitrojende saklanan gliom tümör örneklerinden QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, ABD) kullanılarak, üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde genomik DNA elde edilmiştir. Arşiv tümör örnekleri Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi öğretim üyeleri Prof. Dr. Necmettin Pamir ve Prof. Dr. Koray Özdoğan tarafından içtenlikle sağlanmıştır. Elde edilen DNA'ların konsantrasyonları ve saflığı saptanmak üzere 260 nm ve 280 nm dalga boylarında NanoPhotometer Pearl cihazı kullanılarak spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır. A260/A280 oranı 1,8 – 2,0 olan DNA örnekleri saf olarak kabul edilmiştir.

Mitokondriyal genomun amplifikasyonu ve kantifikasyonu

Tüm mitokondriyal genom iki ayrı reaksiyon halinde, 50 µl hacimde 200-250 ng genomik DNA kullanılarak son konsantrasyonlar 1X LA PCR Buffer II (1,5 mM MgCl₂), 1600 µM dNTP, 20 pmol ileri ve geri primerler (Tablo 1) ve 2,5 U Takara LA Taq DNA polimeraz (TakaraBio, ABD) olacak şekilde çoğaltılmıştır. Uzun (long-range) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) koşulları ilk denatürasyon 94°C'de 5 dakika sonrası 30 döngü 98°C'de 15 saniye denatürasyon, 68°C'de 10 saniye (0,2°C/saniye), 60°C'de 15 saniye, 68°C'de 11 dakika bağlanma sonrası 72°C'de 10 dakika son bağlanma olarak kullanılmıştır. Elde edilen mitokondriyal ampliconlar %1'lik agaroz jelde kontrol edilmiş ve "Qubit dsDNA HS Assay Kit" ile Qubit Fluorometer cihazında kantifikasyonu yapılarak 0,2 ng/µL DNA olacak şekilde normalize edilmiştir.

Tablo 1: Tüm mitokondriyal genomun çoğaltılması amacıyla kullanılan PZR primerleri

Primer ismi	Primer dizisi	Ürün boyu (baz çifti)
MTL-F1* (ileri)	AAAGCACATACCAAGGCCAC	9065
MTL-R1* (geri)	TTGGCTCTCCTTGCAAAGTT	
MTL-F2* (ileri)	TATCCGCCATCCCATACATT	11171
MTL-R2* (geri)	AATGTTGAGCCGTAGATGCC	

(*) Stawski (10)'den alınmıştır.

Kütüphane hazırlanması

Normalize edilmiş örnekler ile "Nextera XT DNA Library Prep Kit" kullanılarak üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde kütüphane oluşturulmuştur (11). Sırasıyla, işaretleme (tagmentasyon), ikinci amplifikasyon, DNA kütüphanesinin pürifikasyonu, boncuk tabanlı normalizasyon ve kütüphanelerin birleştirilmesi aşamaları izlenmiştir.

Yeni nesil dizileme ve verilerin incelenmesi

Birleştirilmiş kütüphaneler, cihaza yüklemeye uygun şekilde seyreltikten ve 98°C'de 2 dakika denatüre edildikten sonra, "MiSeq Reagent Kit v2" kullanılarak MiSeq FGx cihazında dizilemeleri gerçekleştirilmiş, MiSeq Reporter v2.6 (Illumina, ABD, 2016) yazılımı ile FASTQ dosyaları oluşturulmuştur (12). Elde edilen R1 (Read 1 – okuma 1) ve R2 (Read 2 – okuma 2) FASTQ dosyaları paired-end (çift sonlu okuma) olarak, mtDNA Server (v1.0.7) veritabanına yüklenerek analiz edilmiştir (13).

Genomik DNA örnekleri kullanılarak yapılan mitokondriyal genomun yeni nesil dizileme aşamaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

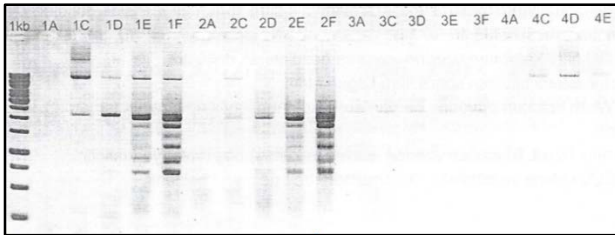


Şekil 1. mtDNA genomu yeni nesil dizileme deney akış şeması özeti

Bulgular

Mitokondriyal genomun amplifikasyonu

İlk çalışmalarda iki büyük amplikon elde etmek için kullanılan Q5-High Fidelity DNA Polimeraz (New England Biolabs, ABD) enzimi ile tek bant halinde amplifikasyon elde edilememiştir. Farklı bağlanma sıcaklıkları denenmesine rağmen sonuç elde edilemeyince (Şekil 2) kullanılan polimeraz sistemi değiştirilmiştir. Sonuç olarak, LA Taq DNA polimeraz (TakaraBio, ABD) kullanılarak farklı bağlanma sıcaklıklarında optimizasyon yapılmış ve amplifikasyon başarısı sağlanmıştır (Şekil 3).



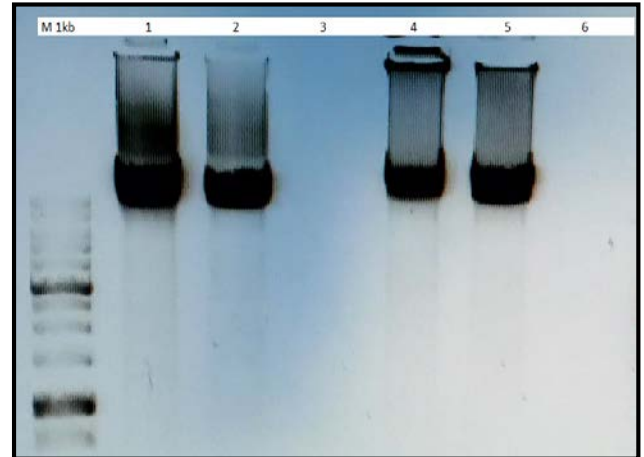
Şekil 2. Q5-High Fidelity DNA Polimeraz ile yapılan mtDNA PZR optimizasyonları. 1 ve 2 numaralı kuyular farklı iki örnek için MTL-F1 ile MTL-R1 primerleri, 3 ve 4 ise MTL-F2 ile MTL-R2 primerleri kullanılarak yapılmış optimizasyon çalışmalarıdır. A, C, D, E, F'de bağlanma sıcaklığı olarak sırasıyla 66°C, 64°C, 62,1°C, 59,8°C, 57,9°C kullanılmıştır. 1kb: 1kb DNA moleküler ağırlık standardı.

Mitokondriyal DNA yeni nesil dizileme verilerinin değerlendirilmesi

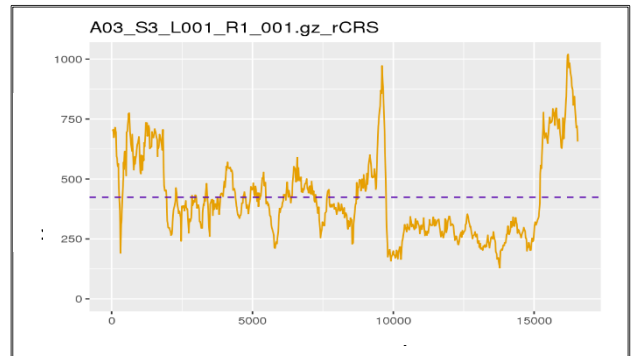
Tüm mitokondriyal genom iki reaksiyon halinde uygun primerler (Tablo 1) kullanılarak çoğaltılmış (Şekil 3) ve sonrasında yeni nesil dizileme gerçekleştirilmiştir. Oldukça heterojen olan glial tümörlerde, düşük heteroplazmiye sahip varyasyonların atlanmaması için daha yüksek kapsama derinliği (coverage) tercih edilmelidir. Bu çalışmadaki örneklerin kapsama derinliği (coverage) ortalama 100X'tir (Şekil 4). Ayrıca, heteroplazmi eşik değeri %10 olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler mitokondriyal genom analizinde oldukça önemli bir kaynak olan mtDNA Server (v1.0.7) veritabanında mitokondriyal haplogrup, varyasyonlar ve bunların heteroplazmi oranları açısından iki örnek için detaylı şekilde analiz edilmiştir. Sonuçlar revize Cambridge referans dizisi (rCRS - revised Cambridge Reference Sequence) ile karşılaştırılmıştır. Bu örneklerin birinde 12 heteroplazmik (3'ü %10'luk eşik değerin üzerinde), 11 homoplazmik; diğerinde ise 6 heteroplazmik (1'i %10'luk eşik

değerin üzerinde) ve 13 homoplazmik varyasyon saptanmıştır. Her iki örnekte farklı varyasyonlar olsa da, ortak olan 7 adet varyasyon tanımlanmıştır (263G, 750G, 1438G, 4769G, 8860G, 15326G, 16519C). Bu varyasyonların patojenite durumları MITOMAP (14) ve HmtVar (15) veritabanları kullanılarak araştırılmıştır. Çoğunun daha önce rapor edilmiş polimorfizmler olduğu bilinmektedir. 16519C varyasyonu daha önceki çalışmalarda, GBM (6) ve prostat (16), mide (17), yumurtalık (18) gibi diğer kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, haplogrup değerlendirmesi de yapılmış ve örneklerin H28 ve H1c22 olarak Türk popülasyonunda en fazla görülen, H/H2 haplogrubuna dahil olduğu belirlenmiştir (19).



Şekil 3. Takara LA Taq polimeraz ile yapılan mtDNA PZR sonucu. Ürünler %1'lik agaroz jelde yürütülmüştür. 1-3: MTL-F1 ve MTL-R1 primerleri ve 4-6: MTL-F2 ve MTL-R2 primerleri kullanılarak PZR yapılmıştır. 3. ve 6. kuyularda örnek bulunmamaktadır (negatif kontrol). M1kb: 1kb DNA moleküler ağırlık standardı.



Şekil 4. mtDNA Server (v1.0.7) veritabanında analiz edilmiş örneğin kapsama derinliği grafiği. Bu örneğe ait analizde kapsama derinliği tüm mitokondriyal genom boyunca 125-1000X'tir.

Tartışma

Hücresinin genetik kodu, hücre çekirdeği ve mitokondri olmak üzere iki farklı organelde yerleşimlidir. Nükleer genom, eşeyli kalıtılan ve hücre içi tüm olaylardan sorumlu genleri taşıyan, son derece detaylı araştırılmış bir bilgi aktarım sistemidir. Mitokondri, nükleer genoma göre çok daha küçük bir genoma sahiptir ve matrilineal kalıtım göstermektedir. Hücre biyolojisini farklı şekilde etkileyen mitokondriyal genomda, az sayıda, hücrenin yapı taşları olan ve enerji metabolizması için çok önemli enzimler kodlanmaktadır.

Paketlenme ve tamir mekanizmalarının nükleer genomdaki kadar etkin olmayışı nedeniyle, mtDNA mutasyonlara nükleer DNA'dan daha çok açıktır (20). mtDNA mutasyonları kanser de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir (8, 21, 22). Bu çalışmada, mtDNA yeni nesil dizileme çalışma protokolünün optimizasyonu amacıyla arşiv gliom örnekleri kullanılmıştır.

Çoğunlukla ağır mutasyonlar hücre içinde normal mtDNA ile karışık halde bulunurlar. Heteroplazmi olarak bilinen bu durum, bir bireyde birden fazla mtDNA tipinin bulunmasıdır. Heteroplazmik alellerin yüzdesi, hücre bölünmeleri sırasında değişiklik gösterebilmektedir. Mutant mtDNA yüzdesinin artışı, enerji metabolizmasındaki hasarı arttırmaktadır ve doku / organın enerji gereksinimine göre fenotipe etkisi değişmektedir (5). Literatürde yapılan çalışmalarda eşik değeri genellikle %20 olarak değerlendirilmektedir (23). Çalışmamızda, tümör heterojenitesinden dolayı, düşük heteroplazmiye sahip varyasyonların atlanmaması için heteroplazmi eşik değeri %10 olarak kabul edilmiştir.

Evrim sürecinde mtDNA'da çok sayıda mutasyon meydana gelmiştir ve bu nedenle nükleer genomda olduğu gibi, mitokondriyal genomda da insanlar arası ve insan toplulukları arası çeşitlilik oldukça fazladır. Bu değişiklikler günümüzde mitokondriyal haplogrupları belirlemek üzere kullanılmaktadır (5, 24). Haplogrupların mitokondriyal fonksiyon değişikliklerine neden olarak kanser yatkınlığını direkt olarak etkileyebileceği gösterilmiştir (1, 9).

Yeni nesil teknolojiler büyük genomların aynı anda dizilenebilmesine olanak sağlamaktadır. Yüksek kapsama derinliği nedeniyle düşük sıklıktaki varyasyonlar belirlenebildiğinden, bu yöntem kanser örneklerinin mtDNA analizinde oldukça hassas ve güvenilirdir. Bu çalışmada optimize edilen protokole genomik DNA kullanılması, aynı örneklerden nükleer varyasyonların da çalışılabilmesine olanak sağlaması açısından önemlidir.

Bu protokol kullanılarak, periferik kan ve parafin kesit örneklerinden elde edilen genomik DNA'lar'dan da çalışmalar yapılmıştır. Periferik kan örneklerinden mtDNA çoğaltılmış ve dizilenebilmiştir. Ancak, mtDNA yenilenmesinin (turnover) yüksek olması (25) nedeniyle hastalık biyolojisi açısından anlamlı olmayan düşük heteroplazmiye sahip çok fazla varyasyon saptanmıştır. Parafin kesit örneklerinde ise DNA'nın fragmanite (parçalanmış) olması nedeniyle amplifikasyon sağlanamamıştır.

Çalışmalarda kullanılacak örnek seçimi yapılırken, bu sorunların göz önünde bulundurulması önemlidir. Türkiye'de mtDNA yeni nesil dizileme teknolojileri konusunda öncü olan çalışmamızdaki protokol, kanser araştırmaları ve mtDNA çalışmaları yapan bilim insanlarının kullanabileceği güvenilir bir yöntemdir.

Etik onam: mtDNA yeni nesil dizileme çalışmamız, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Etik Kurulu ATADEK (karar no: 2016-20/16) tarafından uygun bulunmuştur.

Yazar Katkıları:

Konsept: Ş.K.Y., C.B.A.

Literatür Tarama: Ş.K.Y., C.B.A.

Tasarımı: Ş.K.Y., C.B.A.

Teknik ve malzeme desteği: Ş.K.Y., C.B.A.

Veri toplama: Ş.K.Y., C.B.A.

Veri analizi ve yorumlama: Ş.K.Y., C.B.A.

Makale yazımı: Ş.K.Y., C.B.A.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: Ş.K.Y., C.B.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: ABAPKO tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 2018/03/02).

Kaynaklar

- Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(10):685-98.
- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981; 290(5806):457-65.
- Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77(11):6715-9.
- Stewart JB, Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: Implications for human health and disease. *Nat Rev Genet*. 2015; 16(9):530-42.
- Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013; 5(11):a021220.
- Kirches E, Krause G, Warich-Kirches M, Weis S, Schneider T, Meyer-Puttlitz B, et al. High frequency of mitochondrial DNA mutations in glioblastoma multiforme identified by direct sequence comparison to blood samples. *Int J Cancer*. 2001; 93(4):534-8.
- Vidone M, Clima R, Santorsola M, Calabrese C, Girolimetti G, Kurelac I, et al. A comprehensive characterization of mitochondrial DNA mutations in glioblastoma multiforme. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 63:46-54.
- Hertweck KL, Dasgupta S. The landscape of mtDNA modifications in cancer: A tale of two cities. *Front Oncol*. 2017; 7:262.
- Blein S, Bardel C, Danjean V, McGuffog L, Healey S, Barrowdale D, et al. An original phylogenetic approach identified mitochondrial haplogroup T1a1 as inversely associated with breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2015; 17:61.
- Stawski H. Preparing Whole Genome Human Mitochondrial DNA Libraries for Next Generation Sequencing Using Illumina Nextera XT. North Carolina, USA: WCU, Department of Chemistry and Physics; 2013.

11. Illumina. Nextera XT DNA Library Prep Reference Guide: Illumina; 2019 Document # 15031942 v05: Available from: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/samplepreps_nextera/nextera-xt/nextera-xt-library-prep-reference-guide-15031942-05.pdf.
12. Illumina. MiSeq Reporter Software v2.6. Illumina; USA2016.
13. Weissensteiner H, Forer L, Fuchsberger C, Schöpf B, Kloss-Brandstätter A, Specht G, et al. mtDNA-Server: next-generation sequencing data analysis of human mitochondrial DNA in the cloud. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(W1):W64-9.
14. MITOMAP: A Human Mitochondrial Genome Database [Internet]. [updated 1 Sep 2020; cited Nov 25, 2020]. Available from: <https://mitomap.org/MITOMAP>.
15. Preste R, Vitale O, Clima R, Gasparre G, Attimonelli M. HmtVar: a new resource for human mitochondrial variations and pathogenicity data. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1):D1202-D1210.
16. Chen JZ, Gokden N, Greene GF, Mukunyadzi P, Kadlubar FF. Extensive somatic mitochondrial mutations in primary prostate cancer using laser capture microdissection. *Cancer Res.* 2002; 62(22):6470-4.
17. Wu CW, Yin PH, Hung WY, Li AF, Li SH, Chi CW, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial DNA depletion in gastric cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005; 44(1):19-28.
18. Bragoszewski P, Kupryjanczyk J, Bartnik E, Rachinger A, Ostrowski J. Limited clinical relevance of mitochondrial DNA mutation and gene expression analyses in ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2008; 8:292.
19. Eupedia: European travel, trivia, statistics, history & population genetics [Internet]. [updated Oct 2020; cited Nov 25, 2020]. Available from: <https://www.eupedia.com/>.
20. Tuppen HA, Blakely EL, Turnbull DM, Taylor RW. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1797(2):113-28.
21. Alston CL, Rocha MC, Lax NZ, Turnbull DM, Taylor RW. The genetics and pathology of mitochondrial disease. *J Pathol.* 2017; 241(2):236-50.
22. Chinnery PF. Mitochondrial disease in adults: What's old and what's new? *EMBO Mol Med.* 2015; 7(12):1503-12.
23. Hopkins JF, Sabelnykova VY, Weischenfeldt J, Simon R, Aguiar JA, Alkallas R, et al. Mitochondrial mutations drive prostate cancer aggression. *Nat Commun.* 2017;8(1):656.
24. Amorim A, Fernandes T, Taveira N. Mitochondrial DNA in human identification: A review. *PeerJ.* 2019; 7:e7314.
25. Detmer SA, Chan DC. Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007; 8(11):870-9.

İki Santimetreden Küçük İzole Böbrek Pelvis Taşlarında Semirijid ve Fleksibl Üreteroskopi Sonuçlarının Karşılaştırması

Comparison of Semirigid and Flexible Ureteroscopy Results in Isolated Kidney Pelvis Stones Smaller than Two Centimeters

Osman BARUT¹ , Sefa RESİM¹ 

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Çalışmamızda böbrek pelvisinde izole 2 cm'den küçük taşı olan hastaların tedavisinde semirijid ureteroskopi (S-URS) ve fleksibl ureteroskopi (F-URS) kullanımının etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: İki cm'den küçük izole böbrek pelvis taşı nedeniyle üreteroskopik taş tedavisi uygulanan toplam 45 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. S-URS tüm hastalara rutin olarak uygulandı. S-URS ile taşlara böbrek pelvisinde erişilebiliyorsa doğrudan holmium lazer ile tedavi uygulandı. Taş erişilebilir değilse F-URS yapıldı. Gruplar taşsızlık oranları, operasyon süreleri, hemoglobin düşüşü ve komplikasyonlar bakımından karşılaştırıldı.

Bulgular: 24 (%53,3) hastaya S-URS ve 21 (%46,7) hastaya F-URS yapıldı. İki grup arasında yaş, hidronefroz derecesi, ortalama taş boyutu ve taş tarafı bakımından anlamlı farklılık yoktu. Ortalama operasyon süresi S-URS grubunda 64,62±9,34 dakika, F-URS grubunda 96,43±14,26 dakika idi (p=0,001). Gruplar arasında postoperatif komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,548). Postoperatif 1. gün ve 1. ay takipte taşsızlık oranları S-URS grubunda sırasıyla %79,2 ve %83,3 ve F-URS grubunda %80,9 ve %85,7 idi (p=0,768 ve p=0,574).

Sonuç: İki cm'den küçük böbrek taşlarında S-URS ve F-URS kullanımının oldukça başarılı ve güvenli yöntemler olduğunu gözlemledik. S-URS özellikle seçilmiş olgularda böbrek pelvisinde taşa sorunsuz bir şekilde ulaşabiliyorsa uygulanabilecek güvenli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Böbrek taşı, Semirijid, Fleksibl, Üreteroskopi

Abstract

Background: In our study, we aimed to compare the efficiency and reliability of using semirigid ureteroscopy (S-URS) and flexible ureteroscopy (F-URS) in the treatment of patients with stones smaller than 2 cm in isolated renal pelvis.

Materials and Methods: The data of 45 patients who underwent ureteroscopic stone treatment for isolated renal pelvis stones smaller than 2 cm were evaluated retrospectively. S-URS was routinely applied to all patients. If the stones can be accessed in the renal pelvis with S-URS, direct treatment with holmium laser was applied. If the stone was not accessible, F-URS was made. Groups were compared in terms of stone-free rates, operation times, hemoglobin reduction, and complications.

Results: S-URS was performed in 24 (53.3%) patients and F-URS in 21 (46.7%) patients. There was no significant difference between the two groups in terms of age, degree of hydronephrosis, mean stone size and stone side. Mean operation time was 64.62 ± 9.34 minutes in the S-URS group and 96.43 ± 14.26 minutes in the F-URS group (p=0.001). There was no statistically significant difference between the groups in terms of postoperative complications (p = 0.548). In the postoperative 1st day and 1st month follow-up, stone-free rates were 79.2% and 83.3% in the S-URS group, and 80.9% and 85.7% in the F-URS group, respectively (p = 0.768 and p = 0.574).

Conclusions: We observed that the use of S-URS and F-URS were very successful and safe methods in kidney stones smaller than 2 cm. S-URS is a safe treatment method that can be applied if the stone in the renal pelvis can be reached without any problem, especially in selected cases.

Key Words: Kidney stones, Semirigid, Flexible, Ureteroscopy

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Osman Barut
Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Üroloji Ana Bilim Dalı,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

E-mail: osmanbrt@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 11.01.2120

Accepted / Kabul Tarihi: 13.02.2021

DOI: 10.35440/hutfd.858497

Giriş

İki cm'den küçük böbrek pelvis taşlarının tedavi seçenekleri arasında ekstrakorporeal şok dalga litotripsi (ESWL), fleksibl üreterorenoskopi (F-URS) ve perkütan nefrolitotomi (PNL) bulunmaktadır (1). Uzun tedavi süresi ve taşsızlık için ek prosedürlerin gereksinimi ESWL için en önemli dezavantajlardır. Taş kırma sistemleri ve endürolojik tekniklerin tasarımlarındaki minyatürizasyon ve ilerlemeler ile birlikte bu boyuttaki taşların çoğu artık birçok merkezde F-URS ile yönetilebilmektedir (2). F-URS sırasında holmiyum: YAG lazer kullanımı, üst üriner sistem taşlarında tek seansta bile taş temizliğini sağlayabilmektedir (3). Semirid URS (S-URS) ise hala hem distal hem de proksimal üreter taşları için güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmaktadır (4,5). Sınırlı manevra kabiliyeti, orta ve alt kaliklere erişim zorluğu nedeniyle böbrek taşlarının ilk tedavi seçeneklerinden biri olmamasına rağmen S-URS, pelvise ulaşılabilen seçilmiş hasta grubunda taşların temizlenmesi amacıyla kullanılabilir. Bu hastalarda S-URS'nin avantajı, daha büyük çalışma kanalına ve dolayısıyla daha büyük çalışma ekipmanına sahip olmasıdır. Buna ek olarak, daha yüksek irrigasyon akışı sayesinde daha iyi görüntüleme elde edilebilmektedir. Bu çalışmada, 2 cm'den küçük böbrek pelvis taşlarının tedavisinde S-URS ve F-URS'nin etkinlik ve güvenilirliklerini karşılaştırdık.

Materyal ve Metod

Çalışmamız için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi yerel etik kurulundan onay alındı (04/01/2021 tarih ve 2020/10/04 sayılı karar). Eylül 2016 ile Ekim 2020 tarihleri arasında 2 cm'den küçük böbrek pelvis taşı tedavisi için S-URS (n = 24) ve F-URS (n = 21) uygulanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. 18 yaşından küçük, kaliks taşı, konjenital anomalisi, üreteropelvik bileşke obstrüksiyonu, üreteral darlığı veya aktif idrar yolu enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Üriner sistem ve taş özellikleri (taş boyutu, lokalizasyonu, önceki operasyon ve/veya ESWL öyküsü), operasyon süresi ve operasyon sonrası bulgular (taşsızlık oranı, hastanede kalış süresi) ile birlikte intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar kaydedildi. Taş boyutu, kontrastsız batın tomografi (BT) ile belirlenen en uzun çap olarak tanımlandı. Hidronefroz derecesi ultrason (USG) veya BT bulgularına göre; (a) kaliks ve renal pelvis dilatasyonu olmaması hidronefroz yok olarak, (b) sadece pelvik dilatasyon hafif hidronefroz olarak, (c) hafif kaliks genişlemesinin eşlik ettiği pelvik dilatasyon orta derecede hidronefroz olarak ve (d) böbrek parankim atrofisinin eşlik ettiği ileri derecede kaliks genişlemesi şiddetli hidronefroz olarak sınıflandırıldı.

Tüm hastaların ameliyat öncesi idrar tahlili, serum kreatinin ve tam kan sayımını içeren laboatuvar parametreleri kaydedildi. Her iki gruba operasyon öncesi benzer profilaktik antibiyotik tedavisi (sefazolin 1 g intravenöz) uygulandı. Gruplar taşsızlık oranları, operasyon süreleri, he-

moglobin düşüşü, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar (Clavien-Dindo sınıflamasına göre), postoperatif analjezik gereksinimi ve hastanede kalış süreleri bakımından karşılaştırıldı.

Operasyon Tekniği

Hastaların tümü genel anestezi altında dorsal litotomi pozisyonunda opere edildi. Üreteri aktif olarak genişletmek ve hidrofilik kılavuz tel yerleştirmek için tüm hastalara 6 F çalışma kanallı semirijid üreteroskop (Wolf, Knittlingen, Germany) ile S-URS yapıldı. İhtiyaç halinde üreteral balon dilatasyon kullanıldı. S-URS ile böbrek pelvisinde ulaşılan taşlar holmiyum lazer (Quanta System, Spa Litho, Solbiate Olona, Italy) ile 0.6 ila 0.8 J enerji ayarı ve 8 ila 10 Hz hızda 272 veya 365 µm fiber kullanılarak parçalandı. Taşlara ulaşılamadığında, ikinci bir 0.035 / 0.038 inç güvenlik kılavuz teli semirijid üreteroskop vasıtasıyla renal pelvise yerleştirildi. Üreteroskop çıkarıldıktan sonra, optimal görüntü sağlayabilmek, intrarenal basıncı düşürmek ve taş parçalarının çıkarılmasını kolaylaştırmak için 10/12 F çaplı üreteral erişim kılıfı yerleştirildi ve 3.6 F çalışma kanallı F-URS (Olympus, Hamburg, Germany) kullanıldı. Taşlar, benzer lazer enerji ayarları ve 200 µm fiberle parçalandı. Litotripsi sonrası tüm olgulara rutin olarak 4.8 F double-J stent yerleştirildi ve operasyondan 3 veya 4 hafta sonra çıkarıldı.

Taşsızlık intraoperatif floroskopi ile, postoperatif 1. gün düz radyografi ile ve postoperatif 1. ayda düz radyografi ve ultrasonografi ile değerlendirildi. BT, ultrason veya düz radyografide rezidüel taş tespit edildiğinde yapıldı. Klinik olarak önemsiz rezidüel fragmanlar 4 mm'den küçük asemptomatik, obstrüksiyon yapmayan taşlar olarak tanımlandı.

İstatistiksel analiz

Veri toplama işlemleri IBM SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile belirlendi ve normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklar bağımsız örneklem t testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak sunuldu ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. < 0,05'lik bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İki cm'den küçük izole böbrek pelvis taşı olan 45 hastanın 24'ünde (%53,3) semirijid üreteroskopiye taşla ulaşılmadan diğer 21 (%46,7) hastada ulaşılamadı ve F-URS yapıldı. Yaş, cinsiyet, taş boyutu ve taş tarafı her iki grupta benzerdi (sırasıyla p<0,697, p<0,834, p<0,478 ve p<0,926) (Tablo 1).

Ortalama operasyon süresi S-URS grubunda 64.62±9.34 dakika (dk), F-URS grubunda 96.43 ± 14.26 dk idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Postoperatif 1. gün ve 1. ay takipte taşsızlık oranları S-URS grubunda sırasıyla %79,2 ve % 83,3 ve F-URS grubunda %80,9 ve %85,7 (p=0,768 ve p=0,574) idi,

Gruplar hemoglobin düşüşü bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $0,62 \pm 0,31$ g/dL ve $0,66 \pm 0,22$ g/dL, $p=0,249$). Hiçbir hastaya kan transfüzyonu ihtiyacı olmadı. S-URS grubunda üç hastada ve F-URS grubunda iki hastada postoperatif ateş görüldü ($p=0,548$). Tüm bu hastalar ateş düşürücü ilaçlarla (Clavien 1) tedavi edildi. S-URS grubunda iki hastada ve F-URS grubunda bir hastada postoperatif narkotik analjezik gereksinimi görüldü ($p=0,654$). Hastanede kalış süresi S-URS grubunda $25,34 \pm 6,18$ saat ve F-URS grubunda $24,82 \pm 6,24$ saat idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,457$). Hastaların hiçbirinde ürosepsis ve major komplikasyon (Clavien 4-5) görülmedi. İntraoperatif ve postoperatif parametreler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Gruplara ait demografik veriler ve taş özellikleri.

Parametreler	Semirijid URS	Fleksibl URS	P-değeri
Hasta sayısı (n, %)	24 (%53,3)	21 (%46,7)	
Yaş (yıl)	46,62±7,35	45,84±8,34	0,697
Cinsiyet (n, %)			0,834
Erkek	15 (%62,5)	13 (%61,9)	
Kadın	9 (%37,5)	8 (%38,1)	
Taş boyutu (mm)	14,16±2,45	14,42±2,37	0,478
Taş tarafı (n, %)			0,926
Sağ	13 (%54,2)	11 (%52,4)	
Sol	11 (%45,8)	10 (%47,6)	
Hidronefroz (n, %)			0,642
Yok / hafif	14 (%58,3)	12 (%57,1)	
Orta / şiddetli	10 (%41,6)	9 (%42,9)	

URS: Üreterorenoskopi

Tablo 2. Gruplara ait intraoperatif ve postoperatif verilerin karşılaştırılması.

Parametreler	Semirijid URS	Fleksibl URS	P-değeri
Operasyon süresi (dakika)	64,62±9,34	96,43±14,26	0,001
Taşsızlık (n, %)			
Postoperatif 1. gün	19 (%79,2)	17 (%80,9)	0,768
Postoperatif 1. ay	20 (%83,3)	18 (%85,7)	0,574
Ateş	3 (%12,5)	2 (%9,5)	0,548
Hemoglobin düşüşü (g/dl)	0,62 ± 0,31	0,66 ± 0,22	0,249
Postoperatif narkotik analjezik ihtiyacı (n, %)	2 (%8,3)	2 (%9,5)	0,654
Hastanede kalış süresi (saat)	28,34 ± 6,18	28,82 ± 6,24	0,457

URS: Üreterorenoskopi

Tartışma

Böbrek taşlarının tedavisinde taş boyutunun ve lokalizasyonunun etkisi konusunda bir çok çalışma yapılmıştır. Güncel kılavuzlara göre, 1–2 cm arası alt pol harici böbrek taşlarının tedavisinde ESWL, F-URS veya perkütan nefrolitotomi (PNL) hastanın ve cerrahın tercihi göre ilk seçenek olarak uygulanabilir (6). Endoskopik cihazların minyatürizasyonu, optik sistemlerin kalitesinin artması, holmiyum lazerin kullanıma girmesi ve endourolojik cerrahi deneyimin artması ile birlikte semirijid ve fleksibl üreteroskopi işleminin endikasyonları da oldukça genişlemiştir. Tüm üreter seyri boyunca, hatta böbrek içerisindeki taşlar

bu yöntemlerle tedavi edilebilir hale gelmiştir (1).

Cepeda ve ark. (7) böbrek taşı nedeniyle opere ettikleri 150 hastalık serilerinde F-URS sonrası %85.7 taşsızlık oranı elde etmiş ve operasyondan 3 ay sonra bu oran %91'e ulaşmıştır. Böbrek alt pol taşlarında yapılan çalışmalarda F-URS sonrası taşsızlık oranı %65-%91 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (8). Son zamanlarda 2 cm'den büyük taşların tedavisinde F-URS yapılmış 106 hastalık bir başka seride %70 oranında başarı sağlanmıştır (9). Reşorlu ve ark. (10) ESWL, PNL veya F-URS yaptıkları 437 hastanın sonuçlarını karşılaştırmış ve taşsızlık oranlarını sırasıyla %66.5, %91.4 ve %87 olarak saptamışlardır. Bozkurt ve ark. (8) böbrek taşı nedeniyle PNL veya F-URS yaptıkları iki grubu karşılaştırmış ve taşsızlık oranlarını sırasıyla %92.8 ve %89.2 şeklinde benzer bulmuşlardır.

Literatüre bakıldığında çalışmalar, F-URS'i böbrek taşlarından ziyade üst üreter taşlarında daha başarılı olduğunu göstermektedir. Hyams ve ark. (11) 2 cm'den küçük proksimal üreter taşlarının tedavisinde F-URS ile %95 oranında taşsızlık oranı rapor etmişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde Karadağ ve ark. (12) proksimal üreter taşlarında, rijid URS ile F-URS'i karşılaştırmış ve rigid üreteroskopi yapılanlarda %76, F-URS uygulananlarda ise %93 oranında taşsızlık oranı saptamışlardır.

F-URS, böbrek taşı tedavisi için güvenli ve etkili bir yöntem olmasına rağmen bazı önemli dezavantajları da bulunmaktadır. Çalışma kanallarının küçük boyutlu olması yalnızca ince taş forseps ve lazer fiberlerin kullanımına izin vermekte ve bu da operasyon süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bununla birlikte düşük irigasyon sıvı basıncında çalışılması görüntü kalitesini düşürebilmektedir (13). Bu nedenle irigasyon iyi görüntüyü sağlayacak kadar hızlı, taşı hareket ettirmeyecek ve böbrek içi basıncı arttırmayacak kadar yavaş olmalıdır. Bu denge ancak deneyimli asistanın elindeki elle sıkılan puar ile sağlanabilmektedir. F-URS'nin en büyük dezavantajlarından biri de endoskopik taş cerrahisi sırasında taş fragmanlarının nitinol basket ile ekstraksiyonu ve buna bağlı olarak operasyon süresinde uzama ile ilgili yaşanan sıkıntıdır. Bu nedenle son dönemlerde taş fragmanlarının temizlenmesi için çalışma kanalından gönderilen magnet aparatlarla ilgili çalışmalar bulunmaktadır (14,15).

Küçük çaplı, kamera çözünürlükleri, ışık difüzyonları ve görüş alanları artırılmış fleksibl üreteroskoplar doğal olarak rijid üreteroskoplara göre oldukça kırılğan ve hasara yatkındırlar. Özellikle lazerin yanlış konumda ateşlenmesi, yardımcı enstruman içerideyken uç kısmın aşırı defleksiyonu ve aşırı bükülme fleksibl üreteroskoplarda onarım gerektiren ciddi hasarlara neden olabilmektedir (16). F-URS'de sık görülen sorunlardan biri aletin kullanıldıkça defleksiyon mekanizmalarında oluşan yorgunluktur. Bu durum dijital ve fiberoptik aletlerde benzer oranda görülmektedir. Mustescu ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada 22 kullanım sonunda fiberoptik F-URS'de %10, dijital F-URS'de ise %0 oranında defleksiyon kaybı saptamışlardır. Binbay ve ark.

(18) tarafından ise tamire kadar fiberoptik f-URS ile ortalama 17, dijital f-URS ile ise ortalama 21 kullanım bildirilmiştir.

Semirid üreteroskopların tasarımında gelişmeler sebebiyle kullanım kolaylığı ve çalışma elemanlarının kolay kontrol edilebilir olması sadece distal üreter taşları için değil aynı zamanda proksimal üreter ve böbrek pelvis taşları için de kullanımına olanak sağlamaktadır (19). S-URS'nin en büyük dezavantajı, aletin taş parçalanması sırasında sınırlı bir manevra kapasitesine sahip olması ve diğer kalikslere, özellikle alt kalikse düşen fragmanlara bu aletle ulaşılmasıdır (20).

Süer ve ark.'nın (21) böbrek pelvisinde 1-2 cm arası taşı olan 88 hastalık serilerinde, hastaların % 55'inde F-URS'ye ihtiyaç duyulmadan rijid URS ile tedavi edildiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada taşsızlık oranı rijid URS grubunda %83, F-URS grubunda %87 olarak raporlanmıştır. Yine bir başka çalışmada, Atış ve ark. (22) böbrek pelvis taşı olan 47 hastanın 25'inde taşları S-URS ile fragmente ederken geri kalan 22 hastada F-URS uygulamışlar. Ortalama operasyon süresinin S-URS grubunda anlamlı olarak daha kısa olduğunu raporlamışlardır. Postoperatif 1. günde başarı oranını S-URS grubunda %72 ve F-URS grubunda %81.8 olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Biz kliniğimizde rutin olarak F-URS'den önce S-URS uygulamaktayız. Çalışmamızda, 2 cm'den küçük izole böbrek pelvis taşı tanısıyla opere edilen 48 hastanın 25'nde, sorunsuz bir şekilde böbrek pelvisine S-URS ile ulaşıldığı için taşlar holmiyum lazer ile fragmente edildi. Diğer 23 hastada küçük üreter çapı, semirijid üreteroskopun kısa gelmesi veya üreterin king yapması gibi nedenlerden dolayı pelvisteki taşa ulaşamadı ve F-URS yapıldı. Çalışmamızda ortalama operasyon süresi F-URS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Postoperatif 1. gün ve 1. ay taşsızlık oranları karşılaştırıldığında ise literatürle uyumlu olarak S-URS ve F-URS yapılan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ek olarak yaş, cinsiyet, hidronefroz derecesi, komplikasyon oranı ve hastanede kalış süresi her iki grupta benzerdi.

Çalışmamızın temel amacı böbrek pelvis taşlarında S-URS'i ilk tedavi seçeneklerinden biri olarak önermek değildir. Amacımız, semirijid üreteroskoplara sorunsuz biçimde böbrek pelvisinde taşa ulaşılabilen seçilmiş olgularda S-URS'nin de kullanılabileceğini ve böylece hasara yatkın ve pahalı olan fleksibl aletlerin uzun süreli kullanılabileceğini belirlemektir. Ayrıca her iki üreteroskopi cerrahi tekniği incelendiğinde operasyon süresinin S-URS yapılanlarda daha kısa sürmesinin önemli bir avantaj olduğunu düşünmekteyiz. Bununla birlikte, üst üriner sistem erişimi zor hastalarda S-URS yapılmasını önermiyoruz.

Çalışmamızın başlıca limitasyonları retrospektif dizaynı ve tek merkezli olmasıydı. Maliyet analizi açısından karşılaştırma yapılmaması diğer bir limitasyondur. Daha doğru sonuçlar elde etmek için çok sayıda hasta ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

İki cm'den küçük böbrek pelvis taşlarında F-URS ilk tedavi seçenekleri arasında yer almasına rağmen, semirijid üreteroskoplara böbrek pelvisine ulaşılabilen seçilmiş olgularda S-URS etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabilir. F-URS ile kıyaslandığında daha kısa ameliyat sürelerine, benzer başarı ve komplikasyon oranlarına sahiptir. Ayrıca, bu tür olgularda S-URS kullanımı oldukça pahalı ve hassas yapıda olan fleksibl üreteroskopların uzun dönem kullanımına olanak sağlayacaktır.

Etik onam: Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar etik kurulundan etik onay alındı (04/01/2021 tarih ve 2020/10/04 sayılı karar).

Yazar Katkıları:

Konsept: O.B., S.R.

Literatür Tarama: O.B., S.R.

Tasarımı: O.B., S.R.

Teknik ve malzeme desteği: O.B., S.R.

Veri toplama: O.B.

Veri analizi ve yorumlama: O.B., S.R.

Makale yazımı: O.B., S.R.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: S.R.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu çalışmada herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.





Kaynaklar

1. Türk C, Petfik A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2016;69(3):468-74.
2. Afane JS, Olweny EO, Bercowsky E, Sundaram CP, Dunn MD, Shalhav AL, et al. Flexible ureteroscopes: a single center evaluation of the durability and function of the new endoscopes smaller than 9Fr. J Urol. 2000;164(4):1164-8.
3. Liu DY, He HC, Wang J, Tang Q, Zhou YF, Wang MW, et al. Ureteroscopic lithotripsy using holmium laser for 187 patients with proximal ureteral stones. Chin Med J. 2012;125(9):1542-6.
4. Slam J, Tricia D. Greene and Mantu Gupta: Treatment of proximal ureteral calculi: Holmium: YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporeal shock wave lithotripsy. J Urol. 2002;167:1972-6.
5. Kumar A, Nanda B, Kumar N, Kumar R, Vasudeva P, Mohanty NK. A prospective randomized comparison between shockwave lithotripsy and semirigid ureteroscopy for upper ureteral stones <2 cm: A single center experience. J Endourol. 2015;29:47-51.
6. Hughes T, Ho HC, Pietropaolo A, Somani BK. Guideline of guidelines for kidney and bladder stones. Turk J Urol. 2020;46(1) 104-112.
7. Cepeda M, Amón JH, Mainez JA, Rodríguez V, Alonso D, Martínez-Sagarra JM. Flexible ureteroscopy for renal stones. Actas Urol Esp. 2014;38(9):571-5.
8. Bozkurt OF, Resorlu B, Yildiz Y, Can CE, Unsal A. Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy in the management of lower-pole renal stones with a diameter of 15 to 20 mm. J Endourol. 2011;25(7):1131-5.
9. Palmero JL, Castelló A, Miralles J, Nuño de La Rosa I, Garau C, Pastor JC. Results of retrograde intrarenal surgery in the

- treatment of renal stones greater than 2 cm. *Actas Urol Esp.* 2014;38(4):257-62.
10. Resorlu B, Unsal A, Ziyapak T, Diri A, Atis G, Guven S, et al. Comparison of retrograde intrarenal surgery, shockwave lithotripsy, and percutaneous nephrolithotomy for treatment of medium-sized radiolucent renal stones. *World J Urol.* 2013;31(6):1581-6.
 11. Hyams ES, Monga M, Pearle MS, Antonelli JA, Semins MJ, Assimos DG, et al. A prospective, multi-institutional study of flexible ureteroscopy for proximal ureteral stones smaller than 2 cm. *J Urol.* 2015;193(1):165-9.
 12. Karadag MA, Demir A, Cecen K, Bagcioglu M, Kocaaslan R, Altunrende F. Flexible ureterorenoscopy versus semirigid ureteroscopy for the treatment of proximal ureteral stones: a retrospective comparative analysis of 124 patients. *Urol J.* 2014;11(5):1867-72.
 13. Miernik A, Schoenthaler M, Wilhelm K, Wetterauer U, Zyczkowski M, Paradysz A, et al. Combined semirigid and flexible ureterorenoscopy via a large ureteral access sheath for kidney stones >2 cm: a bicentric prospective assessment. *World J Urol.* 2014;32:697-702.
 14. Mir SA, Best SL, McLeroy S, Donnally CJ 3rd, Gnade B, Hsieh JT, et al. Novel stone-magnetizing microparticles: in vitro toxicity and biologic functionality analysis. *J Endourol.* 2011;25(7):1203-7.
 15. Tan YK, Best SL, Donnelly C, Olweny E, Kapur P, Mir SA, et al. Novel iron oxide microparticles used to render stone fragments paramagnetic: assessment of toxicity in a murine model. *J Urol.* 2012;188(5):1972-7.
 16. User HM, Hua V, Blunt LW, Wambi C, Gonzalez CM, Nadler RB. Performance and durability of leading flexible ureteroscopes. *J Endourol.* 2004;18(8):735-8.
 17. Multescu R, Geavlete B, Georgescu D, Geavlete P. Conventional fiberoptic flexible ureteroscope versus fourth generation digital flexible ureteroscope: a critical comparison. *J Endourol.* 2010;24:17-21.
 18. Binbay M, Yuruk E, Akman T, Ozgor F, Seyrek M, Ozkuvanci U, et al. Is there a difference in outcomes between digital and fiberoptic flexible ureterorenoscopy procedures? *J Endourol.* 2010;24(12):1929-34.
 19. Basillote JB, Lee DI, Eichel L, Clayman RV. Ureteroscopes: flexible, rigid, and semirigid. *Urol Clin North Am.* 2004;31:21-32.
 20. Bryniarski P, Paradysz A, Zyczkowski M, Kupilas A, Nowakowski K, Bogacki R. A randomized controlled study to analyze the safety and efficacy of percutaneous nephrolithotripsy and retrograde intrarenal surgery in the management of renal stones more than 2 cm in diameter. *J Endourol.* 2012;26(1):52-7.
 21. Süer E, Gülpinar Ö, Özcan C, Göğüş Ç, Kerimov S, Şafak M. Predictive factors for flexible ureterorenoscopy requirement after rigid ureterorenoscopy in cases with renal pelvic stones sized 1 to 2 cm. *Korean J Urol.* 2015;56(2):138-42.
 22. Atis G, Gurbuz C, Arıkan O, Canat L, Kilic M, Caskurlu T. Ureteroscopic management with laser lithotripsy of renal pelvic stones. *J Endourol.* 2012;26:983-7.

Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastaların ve Mevsimsel Dağılımının Analizi

Analysis of Non-variceal Upper Gastrointestinal Hemorrhagic Patients and Seasonal Distribution

Mehmet Önder EKME¹ , Ahmet UYANIKOĞLU¹ , Savaş Cumali EFE¹ , Necati YENİCE¹ 

¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Varis dışı üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamasıyla son 1 yıl içinde başvuran hastaların temel demografik özelliklerini ve kanamanın mevsimsel dağılımını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Gastroenteroloji kliniğimize 1 Mayıs 2019 ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasında başvuran ve endoskopik tanısında varis dışı üst GİS kanaması olan hasta dosyaları geriye yönelik tarandı. Hastaların demografik bulguları ve endoskopik verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 231 hasta dahil edildi. Bunlardan 142 'si (%61.5) erkek, 54'ü (%38.5) kadın, yaş ortalaması 52.72 ± 14.25 idi. Hastalarda en sık endoskopik patoloji olarak duodenum ülseri saptandı (%33.3). Başvuru tarihleri 3'er aylık dönemler halinde incelendi. En çok başvuru %27.27 ile haziran-temmuz-ağustos, en az başvuru %20.3 ile aralık-ocak-şubat aylarında görüldü.

Sonuç: Varis dışı üst GİS kanamanın en sık nedeni duodenal ülserdir. En sık kanama başvurusu yaz, en az kış aylarında görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Üst GİS Kanama, Endoskopi, Duodenal ülser

Abstract

Background: We aimed to evaluate the basic demographic characteristics and seasonal distribution of bleeding in patients presenting with non-varicose upper gastrointestinal system (GIS) bleeding within the last 1 year.

Materials and Methods: Between 1 May 2019 and 30 April 2020, the files of patients who were admitted to our gastroenterology clinic and had non-variceal upper GIS bleeding in endoscopic diagnosis were retrospectively reviewed. Demographic findings and endoscopic data of the patients were recorded.

Results: A total of 231 patients were included in the study. Of these, 142 (61.5%) were male and 54 (38.5%) were female. The mean age of the patients was 52.72 ± 14.25 years. Duodenal ulcer was detected as the most common endoscopic pathology in patients. The highest admission ratio was in June-July-August with a percentage of 27.27%, while the least admission ratio was in December-January-February with a percentage of 20.3%.

Conclusions: The most common cause of non-varicose upper GIS bleeding is the duodenal ulcer. The highest admission ratio is seen in summer, while the least admission ratio is seen in winter.

Key Words: Upper GIS Bleeding, Endoscopy, Duodenal ulcer

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author

Dr. Mehmet Önder EKME
Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji, Şanlıurfa

E-mail: onderekmen21@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 12.11.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 10.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.809686

Giriş

Üst özofagus ile duodenumdaki Treitz ligamenti arasındaki bölgeden olan kanama, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması olarak tanımlanır (1). Gastrointestinal sistem kanamaları, hastalarda morbidite ve bazen de mortaliteye yol açtığı gibi ciddi ekonomik yükü de beraberinde getirir. Endoskopik tedavi yöntemleri ile hastanede yatış ve ölüm oranlarında belirgin azalma olmuştur (2,3).

Ülkemizde üst Gastrointestinal kanamaların en sık iki nedeni peptik ülser hastalığı ve eroziv gastrittir (4). Özofago-gastroduodenoskopi; kanamaya sebep olan lezyonun ve aktif kanama olup olmadığının tespit edilmesi ve kanamaya yol açan lezyonların tedavi edilmesinde değerli bir yöntemdir (5).

İlk 24 saatte tanısal endoskopi yapılan ve gerektiğinde endoskopik tedavi uygulanan üst GİS kanamalı hastalarda erken tanısal endoskopi; hastaların hastanede kalış süresini, yeniden kanama riskini, cerrahi müdahale riskini ve mortaliteyi azaltır (6). Bu çalışmada varis dışı üst GİS kanamalı hastalarımızın demografik özelliklerini ve mevsimsel dağılımının incelemesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Son 1 yıllık süreçte (1 Mayıs 2019 ile 30 Nisan 2020 tarihleri arasında) acil servisten ve polikliniklerden üst GİS kanama ön tanısı ile Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesine yönlendirilen hastalara yapılan endoskopi sonuçları retrospektif olarak tarandı. Varis kanamaları değerlendirmeye alınmadı. Hastaların tümüne acile veya polikliniğe başvurduğu 24 saat içinde hastalara lokal sedasyon ile (lidokain sprey) üst gastrointestinal endoskopi yapıldı. Endoskopide kanama yeri, ülser zemininde görünür damarın varlığı, lezyon tabanında siyah leke, yapışık pıhtı veya kanayan lezyon olup olmadığı, hastaların yaşı ve cinsiyeti değerlendirilmeye alındı.

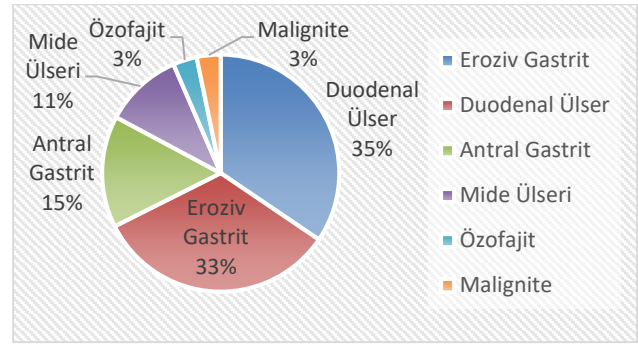
Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (17/08/2020 tarih ve HRU/20.14.01 sayılı karar)

Çalışmada hastaların demografik özellikleri yanı sıra hasta sayısının mevsimsel dağılımı değerlendirildi. İstatistiksel analizler için "SPSS for Windows Versiyon 11" bilgisayar programı kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildiler.

Bulgular

Çalışmamızda toplam 231 hasta incelendi. Bunlardan 142'si (%61.5) erkek (E), 54'ü (%38.5) kadındı (K). Hastaların yaş ortalaması 52.72 ± 14.25 (K: 54.53 ± 20.39 , E: 50.16 ± 17.43), yaş dağılımı ise 18-96 yaş idi. Hastalardan, 77'sinde (E:42, K:35) duodenal ülser, 74'ünde (E:58, K:16) eroziv gastrit, 34'ünde (E:16, K:18) antral gastrit, 24'ünde (E:15, K:9) mide ülseri, 7'sinde (E:3, K:4) özofagus ülseri/özofajit, 7'sinde (E:4, K:3) malignite, 5'inde (E:2, K:3) anjiodisplazi, 3'ünde (E:2, K:1) hemobili saptanmıştır.

(Tablo 1, Şekil 1).

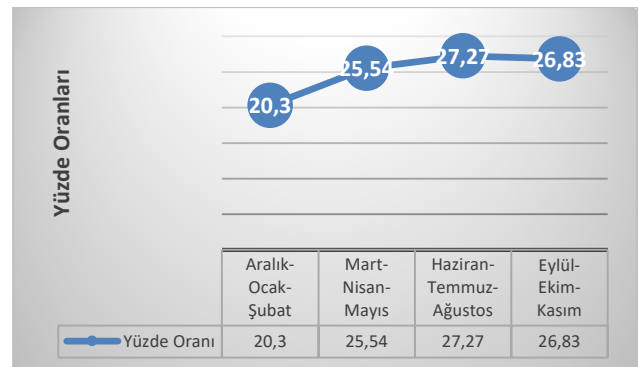


Şekil 1. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedenlerinin dağılımı Lezyonların Yüzdeleri

Tablo 1. Üst gastrointestinal sistem kanaması nedenleri ve cinsiyete göre dağılımı

Tanı	Hasta Sayısı	Erkek	Kadın
Duodenal Ülser	77	42	35
Eroziv Gastrit	74	58	16
Antral Gastrit	34	16	18
Mide Ülseri	24	15	9
Özofajit	7	3	4
Malignite	7	4	3
Anjiodisplazi	5	2	3
Hemobili	3	2	1
Toplam	231	142	89

3'er aylık periyotlar halinde mevsimlere göre başvuru dönemleri incelendi. En fazla başvuru %27.27 ile yaz aylarında (Haziran-Temmuz-Ağustos) görüldü. Sonbahar aylarında (Eylül-Ekim-Kasım) %26.83, ilkbahar aylarında (Mart-Nisan-Mayıs) %25.54, kış aylarında (Aralık-Ocak-Şubat) %20.3 oranında başvuru gerçekleştirilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Üst gastrointestinal sistem kanaması mevsimsel dağılımı

Tüm hastalara acile veya polikliniğe başvuruyu takip eden 24 saat içinde endoskopi yapıldı. Endoskopi sonuçlarında peptik ülser saptanan hastalar Forrest sınıflamasına göre değerlendirildi. Sırasıyla 2 hasta (%2.6) Forrest 1A, 6 hasta (%7.8) Forrest 1B, 17 hasta (%22) Forrest 2A, 6 hasta (%7.8) Forrest 2B, 2 hasta (%2.6) Forrest 2C ve 44 hasta (%57.2) Forrest 3 olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Forrest sınıflamasına göre peptik ülser dağılımı

Forest Sınıflaması	Sayı(n)	Yüzde(%)
Forest 1A	2	2.6
Forest 1B	6	7.8
Forest 2A	17	22
Forest 2B	6	7.8
Forest 2C	2	2.6
Forest 3	44	57.2

Tartışma

Çalışmamızda, varis dışı üst GİS kanaması nedeniyle gastroskopi yapılmış olan 231 hastayı geriye dönük olarak inceledik. Bu değerlendirmede üst GİS kanamasının daha sık olarak erkeklerde görüldüğünü ve ortalama 52.72 ± 14.25 yaşında meydana geldiğini tespit ettik. Çalışmamıza benzer şekilde daha önce yapılan bir çalışmada da yaş ortalaması benzer olarak bulunmuş (54.5) ve erkeklerde daha sık (%68.7) olduğu tespit edilmiştir (7). Erkeklerde GİS kanamasının bayanlardan daha sık görülmesinin nedeni, hem bayanlarda premenopozal dönemdeki gastrik mukoza bütünlüğünün daha iyi olması, hem de erkeklerde komorbid hastalık miktarının kadınlardan daha fazla olmasına bağlı olabilir (8,9). Ancak biz bu çalışmamızda komorbid hastalıkları geriye olarak tarama yaptığımız için tespit edemedik. Hastaların komorbid hastalıklarını bilmek ve sunmak çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi.

Üst gastrointestinal sistem kanamalarının en sık nedeni ülserler iken ikinci sıklıkta eroziv gastrit yer alır(10). Baş ve ark.'nın (11) yapmış oldukları çalışmada ülserler %58.4 oranıyla ilk sırada yer alırken, eroziv gastritler %29.8 oranıyla ikinci sırada yer almıştır. Sezikli ve ark.'nın (12) yapmış oldukları çalışmada ilk sırada duodenal ülser yer almaktaydı. Yalçın ve ark. (4) ise %63.2 oranında ülser, %16.3 oranında eroziv gastrit bildirmiştir. 230 hastanın yer aldığı bir çalışmanın analizinde gastroduodenal ülserlerin oranı %71.2 olarak bulunmuştur (13). Thomopoulos ve ark.'nın (14) da gastrointestinal sistem kanama sebepleri içinde peptik ülserin birinci sırada yer almakta olduğunu ifade etmişlerdir. Literatür ile uyumlu olacak şekilde, biz de kendi çalışmamızda ilk sırada duodenal ülserin ve ikinci sırada eroziv gastrit vakalarının yer aldığını saptadık. Dolayısıyla elde ettiğimiz sonuçlar, mevcut literatür bilgilerini desteklemektedir.

2008 yılında Uyanıkoğlu A ve ark.'nın (15) yaptığı çalışmada duodenal ülserin üst GİS kanamalarındaki oranı %52.6 iken yıllar geçtikçe yapılan çalışmalarda bu oran giderek azalmakta olduğunu görmekteyiz. Bizim çalışmamızda duodenal ülserlerin üst GİS kanamalarının %35' ini oluşturduğunu ve üst gastrointestinal kanama sebepleri içinde 1.sıradaki yerini koruduğu gözlemlenmiştir. Duodenal ülser kanamasının diğer kanama sebepleri içindeki orantısal olarak azalması, *Helicobacter pylori* (Hp) eradikasyon tedavisindeki başarı artışının bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Bugün için ülser etyolojisinde *Helicobacter pylori* ilk sıradadır ve bunu non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) izlemektedir. Ülser kanamasının kanama nedenleri içinde ilk sıraya yükselmesinin en büyük nedeni, Hp kolo-

nizasyonunun ve NSAİİ kullanımının yaşla beraber artmasıyla açıklanabilir (16-18).

Antral gastrit endoskopik tetkik ile en sık tespit edilen endoskopik tanılardan biridir. Sonuçlarımız literatür verileriyle benzer bulunmuştur (19, 20). Üst GİS kanaması semptomlarıyla gelen hastada özofagogastroduodenoskopi altın standart tanı ve tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (6). Üst GİS kanamalarında endoskopi kontrendikasyonları oldukça sınırlıdır (21). Endoskopi işlemi öncesinde premedikasyonda farenks anestezisi için topikal anestetikler ve/veya ek olarak midazolam uygulanmaktadır. Merkezimizdeki üst gastrointestinal sistem endoskopisi işlemleri, genel olarak topikal anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Üst GİS endoskopisi sedasyon verilmeden yapıldığında kolay tolere edilebilen bir işlemdir ve topikal anestezinin yeterli olduğu söylenebilir. Çalışmamızda, işleme bağlı herhangi bir komplikasyona da rastlanmamıştır.

Varis dışı üst gastrointestinal kanama görülme sıklığının mevsimsel olarak değişkenlik gösterebildiği bildirilmiştir (22). Bizim serimizde başvuru en sık yaz aylarında, en az kış aylarında idi.

Hastaların tekrarlayan ülser kanama ihtimallerini tespit etmede kullanılan sınıflamalardan biri Forrest sınıflamasıdır. Ülserler endoskopik görünümüne göre Forrest sınıflamasında şu şekilde sınıflanır: 1A, fışkırır tarzda aktif kanama, 1B, sızıntı tarzında aktif kanama, 2A, kanamayan görünür damar, 2B, yapışık pıhtı, 2C, düz pigmente lezyon, 3, kanama bulgusu yok (23,24). Forrest 1A, 1B ve 2A sınıfı ülserler endoskopik olarak tespit edilirse bu hastalara endoskopik tedavi yapılması gerekir. Forrest 2B olan hastalara ise sadece devam eden kanaması varsa endoskopik tedavi önerilmektedir. Ülser tabanına yapışmış olan pıhtı kaldırıldığında, bu ülserlerin %30'unda aktif kanama veya görünen damar ortaya çıkabilir. Yine bu hastalara da endoskopik tedavi yapılması gerekir. Forrest 2C ve 3 ülserli olan hastalarda ise endoskopik tedavi endikasyonu yoktur (25). Ülkemizde duodenal ülserli hastaların endoskopik Forrest sınıflamasıyla değerlendirildiği çalışmada en sık Forrest 3 sınıfı ülserler tespit edilmiştir(4,26). Bir diğer 460 duodenal ülserli hastanın forest sınıflamasına göre değerlendirildiği çalışmada Forrest 3 grubu hastalar %63.2 oranıyla ilk sırada yer almıştır (27). Bizim çalışmamızda da %57.2 oranıyla Forrest 3 grubu hastaların ilk sırada yer aldığını tespit ettik ve bu sonuçlar literatür verileriyle uyumlu olarak görülmektedir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının sınırlı olması ve çalışmanın geriye dönük bir çalışma olmasıdır. Ek olarak, hastaların bazal demografik özelliklerini, hemogram ve biyokimyasal parametrelerini ve komorbid hastalık durumlarını incelememiştik. Bu özelliklerin incelenmesi çalışmamıza ek katkı sağlayabilirdi.

Sonuç

Varis dışı üst GİS kanama erkeklerde daha sıktır. En sık neden duodenal ülserdir ve bu durum hastaların yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. En sık kanama başvurusu yaz, en az kış aylarında görülmektedir.

Etik onam: Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik onam alındı (17/08/2020 tarih ve HRU/20.14.01 sayılı karar).

Yazar Katkıları:

Konsept: NY

Literatür Tarama: MÖE

Tasarım: AU, SCE

Veri toplama: MÖE

Analiz ve yorum: MÖE

Makale yazımı: MÖE, AU

Eleştirel inceleme: AU

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

- Jutabha R, Jensen DM. Acute upper gastrointestinal bleeding. In:Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH (eds). Current Diagnosis&Treatment in Gastroenterology. 2nd ed. New York: McGraw-HillCo, 2003:53- 69.
- Pulanic R, Vucelic B, Rosandic M. Comparison of injection sclerotherapy and laser photocoagulation for bleeding peptic ulcers. Endoscopy 1995;27:291-7.
- Alican F. Abdomen: genel konular. Cerrahi Dersleri. 2. baskı. Cilt 1. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 1998:419-91.
- Yalçın MS, Kara B, Öztürk NA, Ölmez Ş, Taşdoğan BE, Taş A. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Epidemiyolojisi ve Endoskopik Bulguları. Dicle Medical Journal 2016;43:73-6.
- Seves I, Sousa C, Luz Z. Prognostic value of the finding of blood/clots in the stomach at the emergency upper endoscopy. Acta Med Port 2002;15:413-6.
- Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. Gastrointest Endosc 2004;59:788-94
- Lambert R. Digestive endoscopy: relevance of negative findings. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999;31:761-72.
- Loperfido S, Monica F, Maifreni L. Bleeding peptic ulcer occurring in hospitalized patients: analysis of predictive and risk factors and comparison without of hospital onset hemorrhage. Dig Dis Sci 1994;39: 698-705.
- Palmer K. Acute upper gastrointestinal haemorrhage. Br Med Bull 2007;83: 307-24
- Günsar F, Akarca US, Yönetçi N, Özütemiz Ö, Aydın A, Ersöz G, ve ark. Üst gastrointestinal sistem kanamalı yüz hastanın değerlendirilmesi. Türk J Gastroenterol 1997;8:188-93.
- Baş B, Oymacı E, Dinç B. Evaluation of Results in Patients with Acute Upper Gis Bleeding: A Government Hospital Experience. J Clin Anal Med 2015;6:362-5
- Sezikli M, Çetinkaya ZA, Bünül F, Şirin G Gastroskopi yapılan hastalarımızın bulgularının irdelenmesi Kocaeli Tıp Dergisi 2013;1:11-14 Medical Journal of Kocaeli 2013;1:11-14
- Okutur SK, Alkım C, Bes C, Gürbüz D, Kınık Ö, Gültürk E ve ark. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları: 230 olgunun analizi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2007;6:30-6.
- Thomopoulos K, Vagenas K, Vagianos C, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during last 15 years. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:177-82
- Yanıkoğlu A, Danalıoğlu A, Davutoğlu C, Alimoğlu O, Baş B Akut Üst Gastrointestinal sistem kanaması:Endoskopi Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi İst Tıp Fak Derg 2008;71:120-123
- Pilotto A. A ging and upper gastrointestinal disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18:73-81.
- Postiglione VR, Lippa M, Tonni MP, Balducci D, Pancaldi R, Morandi O, et al. Hemorrhage of the upper digestive tract in the elderly patient: is the limit of 60 years of age still biologically valid? Statistical study]. Minerva Chir. 1995;50(3):247-52.
- Yanıkoğlu A, Danalıoğlu A, Akyuz F, Ermis F, Gulluoglu M, Kapran Y, et al. The etiological Factors of Duodenal and Gastric Ulcers. The Turkish Journal of Gastroenterology. 2012;23(2): 99-103.
- Depolo A, Dobrila-Dintinjana R, Uravi M, Grbas H, Rubini M. Upper gastrointestinal bleeding - Review of our ten years results. Zentralbl Chir. 2001;126(10):772-6.
- Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. Am J Gastroenterol 1997; 92:236-43.
- Cappell MS. Gastrointestinal endoscopy in high-risk patients. Dig Dis 1996;14:228-44.
- Yanıkoğlu A, Davutoğlu C, Çakırca M, Danalıoğlu A. Peptik Ülser Sıklığı Azalıyor mu? [Is PepticUlcerIncidenceDecreasing?] Nobel Med 2009; 5(2): 15-17
- Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. Crit Care Med 2002;30:365-8.
- Büyükuncu Y. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi. Kallaycı G (ed). Genel Cerrahi.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002;2:1029-49.
- British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut 2002;51:iv1-iv6.
- Cander B, Ertekin B, Kara H, Gül M, Dündar D, Koçak S, ve ark. Acil Servise Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. Fırat Tıp Dergisi 2011;16:51-4.
- Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Riscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: A randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2002;55:1-5.

Enamel Matris Türevinin (Emdogain®) Dental İmplant Osseointegrasyonu Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effects of the Enamel Matrix Derivative (Emdogain®) on Dental Implant Osseointegration

Alihan BOZOĞLAN¹, Mehmet GÜL², Serkan DÜNDAR¹

¹ Fırat Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

² Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

ÖZ.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Enamel matris türevinin (Emdogain®) kemik grefti ile karıştırılarak defekt oluşturulan bölgeye uygulanmasından sonra yeni kemik rejenerasyonunun kemik-implant kaynaşmasına etkisinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Deneyde toplamda 20 adet sprague dawley dişi rat kullanılmıştır. Her bir grupta 10 adet rat bulunmaktadır. Ratlar, %55'lik nem ve 22 ±2°C sıcaklık kontrollü bulunan odada bulundurulmuştur. Ayrıca 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde tabi tutulmuştur. Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğine kaviteler açıldı. Bu kavitelere 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğundaki titanyum implantlar yerleştirildi ve boyun bölgesinde implant boyunun 2 mm'sine tekabül edecek şekilde kontrol grubuna sadece kemik defekti oluşturuldu. Deney grubuna ise; kemik grefti ve Enamel matris türevi (Emdogain®) yerleştirildi. 8 hafta sonra denekler sakrifiye edildi.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda kemik-implant kaynaşması emdogain uygulanan grupta yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Aynı şekilde glukoz, ast, alt, alp, üre, kreatinin ve kalsiyum seviyeleri değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Fakat fosfor seviyesinde deney grubunda anlamlı derece bir düşme tespit edilmiştir (p < 0.05).

Sonuç: Emdogain uygulaması greft materyalinin etkisini artırmaktadır ve aynı zamanda kemik-implant kontakta olumlu etkisi bulunmaktadır. Fakat 8 haftalık erken kemik iyileşmesi periyodunda etkisi sınırlı olmaktadır. Emdogain uygulamasının etkisinin kesin olarak anlaşılması için uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Dental implant, Kemik grefti, Emdogain

Abstract

Background: The aim of this study is to evaluate the effect of new bone regeneration on bone implant fusion after the Enamel matrix derivative (Emdogain®) is mixed with bone graft and applied to the defect area.

Materials and Methods: There are 10 rats in each group. Rats were kept in a room with 55% humidity and 22 ± 2 ° C temperature controlled. It was also subjected to a 12 hour light and 12 hour dark cycle. Cavities were opened in the corticocancellous bone in the metaphyseal parts of the right tibia bones of the subjects. Titanium implants with a diameter of 2.5 mm and a length of 4 mm were placed in these cavities, and only a bone defect was created in the control group, corresponding to 2 mm of the implant length in the neck region. Bone graft and Enamel matrix derivative (Emdogain®) were placed in the experimental group. After 8 weeks, the subjects were sacrificed.

Results: As a result of the analysis, although bone-implant fusion was found to be high in the emdogain group, no statistically significant difference was found. Likewise, glucose, ast, alt, alp, urea, creatinine and calcium levels were evaluated and no statistically significant difference was found. However, a significant decrease was detected in the phosphorus level in the experimental group (p < 0.05).

Conclusions: Emdogain application increases the effect of the graft material and also has a positive effect on bone-implant contact. However, its effect is limited in the 8-week early bone healing period. Long-term studies are needed to fully understand the effect of Emdogain administration.

Key Words: Dental implant, Bone graft, Emdogain

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Mehmet GÜL

Harran Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: m.gul3838@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 02.01.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 23.02.2021

DOI: 10.35440/hutfd.852296

Giriş

Dental implant uygulamaları, tamamen ve kısmen dişsiz hastalarda etkili ve öngörülebilir bir tedavi yöntemi olarak bilinmektedir. İmplant başarı oranlarının yüksek olmasına rağmen başarısızlıkların hala devam ettiği bildirilmektedir (1). Diş implantlarının başarısızlık oranları, implant yerleştirilmesinden protez yapımına kadar olan zamanda erken dönem başarısızlık olarak değerlendirilirken protez restorasyonunun yapılması sonrası oklüzal yüklemeye gerçekteleğinde geç dönem başarısızlıklar olarak değerlendirilmektedir. Bu başarısızlık dönemleri, meydana gelen olumsuz durumların farklı faktörlerle ilişkilendirilebileceği öne sürüldüğü için önemlidir. Bir implantın erken başarısızlığı, kemik-implant kaynaşması kurulamamasından kaynaklanmaktadır. Bu durumda implant yerleştirildikten sonra kemik iyileşmesi bozulur. Kemik-implant kaynaşmasının gerçekteleğmemesi lokal ve sistemik faktörlere de bağlı olabilir (2,3). Dental implant uygulamaları sırasında genellikle kemik grefti kullanılmaktadır (4,5). Sentetik, allojenik, otojen ve ksenolojik greft çeşitleri bulunmaktadır. Kemik greftleri dental cerrahide genellikle blok kemik grefti, lateral sinüs kaldırma, kemik greftli osteotom ve YKR (Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu) tekniğinde kullanılmaktadır. YKR tekniğinde genellikle kemik grefti ve membran kullanılır. Kemik greftleri tek başına veya başka bir materyalle karıştırılarak cerrahi işlem gerçekteleğirilebilir (6). Saflaştırılmış mine matriks protein ürünü olan Emdogain® (EMD; Straumann AG, Waldenburg, İsviçre) periodontal uygulamalarda yaygın olarak kullanılan bir materyaldir. EMD, domuz dişi germlerinde hazırlanmaktadır. Temelde amelojenlerden oluştuğu açıklansa da kesin içerik hakkında bilgi mevcut değildir (7). EMD ile alakalı olarak yapılan yayınlarda; periodontal ligament (PDL) hücreleri üzerindeki etkisi, hücresel proliferasyon, migrasyon, alkalın fosfataz (ALP) aktivitesi, mineralize nodül oluşumu ve dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) üretimini uyardığını bildiren çeşitli in vitro çalışmalar bulunmaktadır (8-11). Bazı çalışmalarda, EMD'nin kemik rejeneratif özellikleri araştırılmış ve EMD'nin proliferasyon ve farklılaşma üzerindeki etkisinin farklı hücre kaynakları arasında farklılık gösterdiği ve farklı osteoblastik hücre hatları üzerindeki etkileri olduğu öne sürülmüştür (12).

Materyal ve Metod

Çalışmamız, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından alınan etik kurul onayı sonrası yapılmıştır (2019/01/03). Deneyde kullanılan ratlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi tarafından temin edilmiştir. Deneyde toplamda 20 adet Sprague dawley dişi rat kullanılmıştır. Herbir grupta 10 adet rat bulunmaktadır. Ratlar, % 55'lik nem ve $22 \pm 2^\circ\text{C}$ sıcaklık kontrollü bulunan odada bulundurulmuştur. Ayrıca 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünde tabi tutulmuştur. Ratlar ikişerli olarak standart kafeslere konulmuştur. Ratlar normal diyet ve su ile ad libitum beslenmesi gerçekteleğirilmiştir.

Ratların Deneysel Gruplarına Ayrılması

Kontrol grubu(n=10): Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğine kavitelere açıldı. Bu kavitelere 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğundaki titanyum implantlar yerleştirildi ve boyun bölgesinde implant boyunun 2 mm'sine tekabül edecek şekilde meydana gelecek olan kemik defektine kemik grefti yerleştirildi. Sekiz haftalık deneysel süreç boyunca ek herhangi bir işlem uygulanmadı.

Deneysel Grubu (n=10): Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğine kavitelere açıldı. Bu kavitelere 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğundaki titanyum implantlar yerleştirildi ve boyun bölgesinde implant boyunun 2 mm'sine tekabül edecek şekilde meydana gelecek olan kemik defektine EMD + kemik grefti yerleştirildi.

Cerrahi İşlemler

Ratlara, cerrahi işlem ve genel anestezi uygulamasından önce 8 saat boyunca yiyecek verilmedi. Cerrahi işlemlerin tamamı, steril ortamda ve genel anestezi uygulaması yapılarak gerçekteleğirildi. Genel anestezide Xylazine hydrochloride (Rompun®, Bayer, Almanya) ve ketamin hydrochloride (Ketasol®, Richter Pharma, Avusturya) kullanıldı. Deneklere anestezik materyaller insülün enjektörü ile intra müsküler olarak uygulandı. Ratlara yara bölgesinde meydana gelen hemostazı azaltmak için, infiltratif olarak mepivakain hidroklorür (0.3 ml / kg, % 2 ile Scandicaine epinefrin 1: 100.000, Septodont, Fransa) lokal anestetik maddesi de uygulandı. Cerrahi işlem uygulanacak bölge strelizasyonu sağlamak için traş edildikten sonra povidone iodine ile temizlendi. Bistürü (no:15) ile tibial krest üzerinden 1.5 cm'lik bir kesi uygulandıktan sonra tibiyanın proksimal kısmına periost elevatörü ile ulaşıldı. Deneklerin sağ tibiya kemiklerinin metafiziyel kısımlarındaki kortikokansellöz kemiğine kavitelere açıldı. Bu kavitelere 2.5 mm çapında 4 mm uzunluğundaki titanyum implantlar yerleştirildi ve boyun bölgesinde implant boyunun 2 mm'sine tekabül edecek şekilde meydana gelecek olan kemik defektine kemik grefti ve EMD yerleştirildi. Sekiz haftalık deneysel süreç boyunca ek herhangi bir işlem uygulanmadı. İmplantlar yerleştirildikten sonra yumuşak dokular için absorbable threads (4/0 vicryl, Ethicon Inc, Somerville, NJ, USA) ve deri için de monofilament suture (Nylon 4.0, Ethicon Inc, Somerville, NJ, USA) kullanılarak flepler kapatıldı. Cerrahi işlemden sonra ratlar; ağrı, açılma, enfeksiyon, kısıtlı hareket, iştatsızlık ve kilo kaybı belirtileri için günlük olarak kayıt altına alındı ve gözlemlendi. Cerrahi işlem sonrası enfeksiyon ve ağrıyı önlemek amacıyla antibiyotik (50 mg/kg penicilin) ve analjezik (0.1 mg/kg tramadol hidroklorid) i.m. olarak her 24 saatte bir 3 gün boyunca verildi. Tüm denekler 8 haftalık iyileşme döneminden sonra sakrifiye edildi. İmplantlar çevrelerindeki kemik dokuları ile birlikte biyomekanik analiz yapılmak üzere alındı.

Biyomekanik analiz

Biyomekanik analiz için, iyileşme döneminden 8 hafta sonra ratlar sakrifiye edildi ve reverse tork testi yapıldı. Örneklerin iki tanesinde yapılan analiz osteointegrasyon gerçekleşmediği için dikkate alınmamıştır. Testler için, implantların bulunduğu blok kemik tibia parçası hazırlandı. Numuneler, 10% buffered formalin bulunan sıvı bir çözelti içerisinde tutuldu. Dehidratasyonu engellemek için hemen değerlendirme yapıldı. İmplantların tamamı polimetilmetakrilat bloklar içerisine yerleştirildi. İmplantların tork ölçümünü yapmak için çevirme aparatı yerleştirildi ve digital tork aleti (Tonichi STC400CN, Buffalo Grove, IL, USA) kullanılarak saat yönünün tersine çıkartma kuvveti yavaşça ve artan bir şekilde manuel olarak uygulandı. İşlem, dental implantın kemik yuvası içerisinde dönmesiyle birlikte hemen sonlandırıldı. Kırılma anında, digital tork aletinin elde ettiği en yüksek tork kuvveti (N-cm) otomatik olarak kayıt altına alındı.

Biyokimyasal analiz

Sıçanlardan kan örnekleri derin anestezi uygulanarak elde edilmiştir. Glukoz, Ast (Aspartat Aminotransferaz), Alt (alanin Aminotransferaz), üre, kreatinin, kalsiyum (Ca), fosfor (P), serum alkalın fosfataz (ALP) antikoagulan olmadan kardiyak ponksiyon yoluyla alınan kan örnekleriyle analiz edildi. Biyokimyasal veriler sıçanlarda tek tek ölçülmüştür. Biyokimyasal analizler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi merkez biyokimya laboratuvarında yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz değerleri SPSS 20 windows (IBM, USA) istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Analiz değerleri ortalama ve standart sapma (SS) olarak değerlendirildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Bu nedenle, iki grup arasındaki verileri karşılaştırmak için bağımsız T testi kullanıldı. Tüm analizlerde p < 0,05 değer anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deney ve kontrol grubunun karşılaştırılması gerçekleştirildi. N, Denek sayısı, KİK: Kemik implant kaynaşması (KİK), Glukoz, Ast (Aspartat Aminotransferaz), Alt (alanin Aminotransferaz), üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, serum alkalın fosfataz (ALP) Tablo 1'de gösterildi. Yapılan analizler sonucunda kemik-implant kaynaşması emdogain uygulanan grupta yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Aynı şekilde glukoz, ast, alt, alp, üre, kreatinin ve kalsiyum seviyeleri değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Fakat fosfor seviyesinde deney grubunda anlamlı derece bir düşme tespit edilmiştir (p < 0.05).

Tartışma

Son yıllarda, EMD biyolojik bir rejeneratif malzeme olarak kullanılmaktadır. Gelişmekte olan domuz dişlerinden elde edilir ve kök yüzeyinde hidroksiapatit ve kollajen lifleri tarafından absorbe edilebilen ve sement oluşumuna neden olan düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin oluşturduğu bir

karışımı içerir (13-15).

EMD, kültürlenmiş epitel hücreleri üzerinde sitostatik bir ajan olarak hareket eder ve bu nedenle epitel rejenerasyonunu inhibe ederek veya geciktirerek periodonsiyumun rejenerasyonunu destekleyebilir (16). EMD, insan mikrovasküler hücrelerinin anjiyogenezini indükler (17). Bir çalışmada, EMD kullanılarak periodontal rejenerasyon meydana geldiği histolojik olarak kanıtlanmıştır (15).

Tablo 1. Deney ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma	P değer
KİK	Kontrol	9	3,13	,98	0,867
	Deney	9	3,24	1,68	
GLUKOZ	Kontrol	10	94,70	4,21	0,519
	Deney	10	92,00	12,11	
AST	Kontrol	10	194,60	55,71	0,802
	Deney	10	189,60	27,17	
ALT	Kontrol	10	44,60	11,34	0,386
	Deney	10	48,50	8,003	
ALP	Kontrol	10	38,50	9,90	0,523
	Deney	10	36,00	6,99	
ÜRE	Kontrol	10	47,10	2,46	0,332
	Deney	10	44,90	6,41	
KREATİNİN	Kontrol	10	,54	,054	0,350
	Deney	10	,52	,07	
KALSİYUM	Kontrol	10	9,39	,28	0,696
	Deney	10	9,33	,40	
FOSFOR	Kontrol	10	6,00	,35	0,003
	Deney	10	5,46	,35	

N: Denek sayısı, p < 0.05 anlamlı kabul edildi, KİK: Kemik implant kaynaşması

Boyan ve ark. (18), Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft (DFDBA) 4 mg EMD eklenmesinin, tek başına DFDBA'ya kıyasla kemik indüksiyonu miktarını ve yeni kemik oluşumunu arttırdığını bulmuşlardır. Rosen ve ark. (19), EMD'nin DFDBA veya freeze-dried bone allograft (FDBA) ile birleştirildiği durumlarda kombine bir terapötik yaklaşım kullanmanın klinik faydalarını göstermektedir. Harrel ve ark. (20), 130 periodontal defekti tedavi etmek için minimal invaziv cerrahi ile EMD ile karıştırılmış DFDBA'yı başarıyla kullanmışlardır. Hoidal ve ark. (21), EMD'nin DFDBA'ya eklenmesinin, ameliyattan 6 ay sonra yalnızca DFDBA'ya kıyasla ölçülen yumuşak ve sert doku parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamadığını bulmuşlardır.

2002'de Velasquez-Plata ve ark. (22), EMD'nin tek başına veya ksenogreft ile kombinasyon halinde kullanımını incelemiş ve PD azalması veya CAL kazanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Lekovic ve ark. (23), tek başına EMD'ye kıyasla, ksenogreft ve EMD kombinasyonu ile sondalama derinliğinde, klinik ataşman kazancında ve kemik dolgusunda daha büyük bir azalma olduğunu göstermektedir.

Kemik dolgu malzemesinin EMD ilavesinin potansiyel yararlı etkilerinde bir rol oynayıp oynamadığını belirleme girişiminde, Gurinsky ve ark. (24), tek başına DFDBA ve EMD kombinasyonunu inceleyerek, kombine grupta önemli ölçüde daha fazla kemik dolgusu olduğunu ancak sondalama derinliğinde azalma ve klinik bağlantı kazancında hiçbir fark olmadığını göstermişlerdir.

Miteva tarafından yapılan bir çalışmada (25), farklı yaklaşımlarla ilgili verilerin çelişkili olduğu ve bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. EMD ve kemik greftlerinin kombinasyonu, tek başına EMD ile elde edilenlere kıyasla klinik ataşman seviyesi kazancı sağladığını bildirmiştir. Trombositten turetilmiş konsantrelerin, dolaylı olarak kemik bryyemesi için daha iyi bir ortam yaratabilen yumuşak doku iyileşmesini arttırdığı gosterilmiştir. YKR, yonlendirilmiş doku rejenerasyonunu teşvik eden bu materyallerin etkinliğinin test edilmesi ve peri-implant defektlerin tedavisine ihtiyaç olduğunu bildirmektedir.

Bizim alışmamızda kemik grefti materyaline emdogain eklenmiş ve bolyede oluşan yeni kemik yapısının implant osteointegrasyonu etkisi incelenmiştir. Yaptığımız inceleme sonucunda emdogain eklenen grupta eklenmeyen gruba oranla daha yuksek kemik-implant kaynaşması elde edilmiştir. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Boyan ve ark.(18) benzer olarak, kemik greftine EMD eklenmesinin, tek başına kemik grefti uygulamasına kıyasla kemik indüksiyonu miktarını ve yeni kemik oluşumunu arttırdığını duşunmekteyiz. Fakat erken kemik iyileşme periyodundan dolayı etkisinin sınırlı olduğunu duşunmekteyiz.

Sonuç olarak, Emdogain uygulaması greft materyalinin etkisini artırmaktadır ve aynı zamanda implant kemik konytağına olumlu etkisi bulunmaktadır. Fakat 8 haftalık erken kemik iyileşme periyodunda etkisi sınırlı olmaktadır. Emdogain uygulamasının etkisinin kesin olarak anlaşılması için uzun zamanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik onam: Çalışmanın etik kurul onayı, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulunda tarafından verilmiştir (Tarih:16/01/2019, Karar No: 2019/01/03).

Yazar Katkıları:

Konsept: A.B., M.G., S.D.

Literatyr Tarama: A.B., S.D.

Tasarımı: A.B., S.D.

Veri toplama: M.G., A.B., S.D.

Veri analizi ve yorumlama: M.G., A.B., S.D.

Makale yazımı: M.G., A.B., S.D.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: M.G., A.B., S.D.

ıkar atışması: Yazarlar çıkar atışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Reasons for failures of oral implants. J Oral Rehabil. 2014; 41(6): 443–76.
2. Alsaadi G, Quirynen M, Komárek A, van Steenberghe D. Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. J Clin Periodontol. 2007; 34(7): 610–17.
3. Chrcanovic BR, Kisch J, Albrektsson T, Wennerberg A. Factors influencing early dental implant failures. Journal of dental research 2016; 95(9): 995-1002.
4. Cha HS, Kim A, Nowzari H, Chang HS, Ahn KM. Simultaneous sinus lift and implant installation: prospective study of consecutive two hundred seventeen sinus lift and four hundred sixty-two implants. Clin Implant Dent Relat Res 2014; 16: 337–47.
5. Kim A, Kar K, Nowzari H, Cha HS, Ahn KM. Immediate free iliac bone graft after nonsegmental mandibular resection and delayed implant placement: a case series. Implant Dent 2013; 22: 438–43.
6. Kim A, Kar K, Nowzari H, Ahn KM, Cha H. Subapical osteotomy to correct dental implant malpositioning and vertical ridge deficiency: a clinical report. J Prosthet Dent 2012; 108: 204–8.
7. Gestrelus S, Andersson C, Johansson AC, Persson E, Brodin A, Rydhag L et al. Formulation of enamel matrix derivative for surface coating. Kinetics and cell colonization. J Clin Periodontol 1997; 24: 678–84.
8. Gestrelus S, Andersson C, Lidström D, Hammarström L, Somerman M. In vitro studies on periodontal ligament cells and enamel matrix derivative. J Clin Periodontol 1997; 24: 685–92.
9. Kasaj A, Willershausen B, Junker R, Stratul SI, Schmidt M. Human periodontal ligament fibroblasts stimulated by nanocrystalline hydroxyapatite paste or enamel matrix derivative. An in vitro assessment of PDL attachment, migration, and proliferation. Clin Oral Investig 2012; 16(3): 745–54.
10. Hoang AM, Oates TW, Cochran DL. In vitro wound healing responses to enamel matrix derivative. J Periodontol 2000; 71: 1270–77.
11. Van der Pauw MT, Van den Bos T, Everts V, Beertsen W. Enamel matrix-derived protein stimulates attachment of periodontal ligament fibroblasts and enhances alkaline phosphatase activity and transforming growth factor β1 release of periodontal ligament and gingival fibroblasts. J Periodontol 2000; 71: 31–43.
12. Yan XZ, Rathe F, Gilissen C, van der Zande M, Veltman J, Junker R, Yang F, Jansen JA, Walboomers XF. The effect of enamel matrix derivative (Emdogain®) on gene expression profiles of human primary alveolar bone cells. J Tissue Eng Regen Med. 2014; 8(6): 463-72. doi: 10.1002/term.1545. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689476.
13. Thorat M, Pradeep AR, Pallavi B. Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2011;38(10):925-32. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01760.x. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21777267.
14. Sculean A, Donos N, Schwarz F, Becker J, Brex M, Arweiler NB. Five-year results following treatment of intra-bony defects with enamel matrix proteins and guided tissue regeneration. J Clin Periodontol. 2004;31(7):545-9. doi: 10.1111/j.1600-051X.2004.00518.x. PMID: 15191590.
15. Yukna RA, Mellonig JT. Histologic evaluation of periodontal healing in humans following regenerative therapy with enamel matrix derivative. A 10-case series. J Periodontol.2000;71(5):752-9. doi: 10.1902/jop.2000.71.5.752.
16. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C. An opportunity in perio-implantology: The PRF. Implantodontie. 2001; 42: 55– 62.
17. Aspriello SD, Zizzi A, Spazzafumo L. Effects of enamel matrix derivative on vascular endothelial growth factor expression and microvessel density in gingival tissues of periodontal pocket: a comparative study. J Periodontol. 2011; 82(4): 606-12. doi: 10.1902/jop.2010.100180.

18. Boyan BD, Weesner TC, Lohmann CH, Andreacchio D, Carnes DL, Dean DD, et al. Porcine fetal enamel matrix derivative enhances bone formation induced by demineralized freeze dried bone allograft in vivo. *J Periodontol.* 2000; 71(8): 1278–86. doi:10.1902/jop.2000.71.8.1278.
19. Rosen PS, Reynolds MA. A retrospective case series comparing the use of demineralized freeze-dried bone allograft and freeze-dried bone allograft combined with enamel matrix derivative for the treatment of advanced osseous lesions. *J Periodontol.* 2002; 73(8): 942-9. doi: 10.1902/jop.2002.73.8.942.
20. Harrel SK, Wilson TG, Nunn ME. Prospective assessment of the use of enamel matrix proteins with minimally invasive surgery. *J Periodontol.* 2005; 76(3): 380-4. doi: 10.1902/jop.2005.76.3.380.
21. Hoidal MJ, Grimard BA, Mills MP, Schoolfeld JD, Mellonig JT, Mealey BL. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft with and without enamel matrix derivative for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2008; 79(12): 2273-80. doi: 10.1902/jop.2008.080259.
22. Velasquez-Plata D, Scheyer ET, Mellonig JT. Clinical comparison of an enamel matrix derivative used alone or in combination with a bovine-derived xenograft for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2002; 73(4): 433-40. doi: 10.1902/jop.2002.73.4.433.
23. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Nedic M, Aleksic Z, Kenney EB. A comparison between enamel matrix proteins used alone or in combination with bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony periodontal defects in humans. *J Periodontol.* 2000; 71(7): 1110-6. doi: 10.1902/jop.2000.71.7.1110.
24. Gurinsky BS, Mills MP, Mellonig JT. Clinical evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft and enamel matrix derivative versus enamel matrix derivative alone for the treatment of periodontal osseous defects in humans. *J Periodontol.* 2004; 75(10): 1309-18. doi: 10.1902/jop.2004.75.10.1309.
25. Miteva MD. Emdogain (EMD) and platelet-rich plasma (PRP) in periodontal regeneration. *Scripta Scientifica Medicinae Dentalis* 2019; 5(1): 27-32.

Yetişkinde Morgagni Hernilerinin Cerrahi Sonuçları

Surgical Results of Morgagni Hernias in Adults

Kemal Barış SARICI¹, Abuzer DİRİCAN¹, Mehmet Zeki ÖĞÜT¹, Mustafa ATEŞ¹¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz.

Amaç: Bu çalışmada yetişkinlerde çok sık görülmeyen Morgagni hernisi nedeniyle cerrahi tedavi yaptığımız hastalarımızın sonuçlarını sunmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde Eylül 2009 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Morgagni hernisi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Hastaların demografik özellikleri ve cerrahi tedavi sonuçları kaydedildi. Hastalar laparoskopik ve açık cerrahi yapılan hasta grubu olarak ayrıldı. Gruplara İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı, p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Cerrahi yapılan 6 hastanın 3'üne (%50) açık cerrahi, 3'üne (%50) laparoskopik cerrahi yapıldı. Hastaların hepsine (acil ameliyata alınan 1 hasta hariç) propipilen ve dual mesh uygulandı. Hastaların 2'sinde (%33) postoperatif komplikasyon (minimal pnömotoraks ve atelektazi) görüldü. Hasta grupları (açık ve laparoskopik) karşılaştırıldığında postoperatif hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p< 0,037).

Sonuç: Bu çalışma göstermiştir ki, Morgagni hernisi nadir görülen bir durumdur. Hastalar non spesifik semptomlarla başvururlar. Bunun yanında çeşitli cerrahi tekniklerle tedavisi mümkündür. Bunlar içinde laparoskopik cerrahi, hastanın hem ameliyat sonrası konforunu artırmakta, hem de hastanede kalış süresini kısaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Morgagni hernisi, Diyafram hernisi, Laparoskopik cerrahi

Abstract

Background: In this study, we aimed to present the results of our patients who underwent surgical treatment for Morgagni hernia, which is not common in adults.

Materials and Methods: The files of patients who underwent surgical treatment for Morgagni Hernia in our clinic between September 2009 and September 2020 were retrospectively reviewed. Demographic characteristics of the patients and surgical treatment results were recorded. The patients were divided into patients who underwent laparoscopic and open surgery. Mann-Whitney U test was used for statistical analysis of the groups, p < 0.05 value was considered statistically significant.

Results: Open surgery was performed in 3 (50%) of 6 patients who underwent surgery, and laparoscopic surgery was performed in 3 (50%) of them. Propylene and dual mesh were applied to all patients (except 1 patient who was taken into emergency surgery). Postoperative complications (minimal pneumothorax and atelectasis) were observed in 2 (33%) of the patients. When the patient groups (open and laparoscopic) were compared, there was a statistically significant difference between the postoperative hospital stay (p < 0.037).

Conclusions: This study showed that Morgagni hernia is a rare condition. Patients present with nonspecific symptoms. In addition, it can be treated with various surgical techniques. Among these, laparoscopic surgery both increases the comfort of the patient after surgery and shortens the duration of hospital stay.

Key Words: Morgagni hernia, Diaphragmatic hernia, Laparoscopic surgery

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr.Öğr.Üyesi Kemal Barış SARICI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Malatya, Türkiye

E-mail: kemal.sarici@inonu.edu.tr

Received / Geliş Tarihi: 13.01.2021

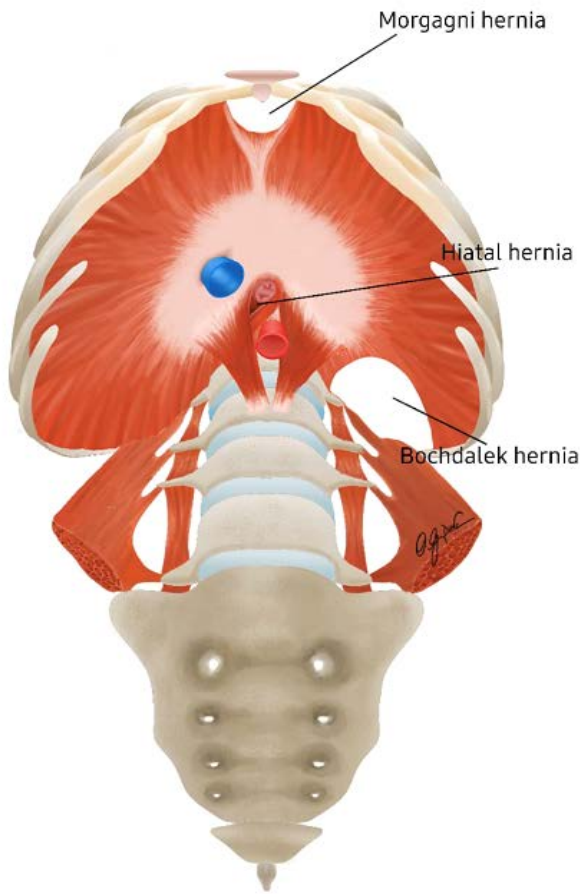
Accepted / Kabul Tarihi: 08.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.860655

Giriş

Solunum için temel görevi olan diyafram göğüs ve abdominal kaviteyi birbirinden ayıran kubbe şeklinde muskulo-tendinöz bir yapıdır. Diyafram, sternum, kosta ve lumbal vertabralara tutunur. (1).

Diyafram hernileri karın boşluğundaki organ veya yapıların diyaframdaki konjenital veya sonradan oluşan defektlerden toraks boşluğuna doğru yer değiştirmesidir. Konjenital diyafragma hernileri Bochdalek (sol postero-lateral %95), Morgagni (anterior-retrosternal %1.4) ve hiatal (hiatusda %1) hernileridir (Şekil1) (2). Morgagni hernisi; retrosternal alanda lokalize Morgagni forameni diye tanımlanan septum transversum ve diyafragmanın kostal kenarları arasındaki defektten intraabdominal organların, torakal kaviteye yer değiştirmesi sonucu oluşur (3).



Şekil 1. Konjenital diyafram hernileri. Şekil 1, Dr. Orhan Gazi Dinç'in izniyle kullanılmıştır.

Morgagni hernilerinin tanısı radyolojik tetkiklerle konulur. Standart göğüs radyografisi fitiklaşmış organa bağlı olarak, katı veya hava içeren; sağ, sol veya iki taraflı perikardiyo-frenik anormallikleri gösterir. Bilgisayarlı Tomografi taramaları tanısaldır. Çünkü oral kontrasta ihtiyaç duymadan retrosternal hernie olmuş omentum, yağ dokusu ve içi boş organları gösterir. Manyetik Rezonans da Bilgisayarlı Tomografiyle benzer bulguları verebilir, ancak genellikle ihtiyaç duyulmaz (3).

Bu çalışmada, yetişkinlerde çok sık rastlanmayan Morgagni hernileri konusunda ki, kliniğimizin cerrahi tecrübesini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Eylül 2009 ile Eylül 2020 tarihleri arasında Morgagni Hernisi nedeniyle kliniğimizde cerrahi tedavi uygulanan hastaların dosyaları çıkarılarak geriye dönük incelendi. Çalışma için etik kurul onayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 27/10/2020 tarih ve 17.oturumunda 2020/1138 sayılı kararı ile alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, görüntüleme yöntemi, ek hastalık, başvuru şikayeti, diyaframdaki defektin lokalizasyonu ve boyutları, uygulanan cerrahi şekli (transabdominal yaklaşımla laparoskopik ve açık cerrahi), operasyon süresi, herniye olan organlar, hastanede yatış süresi, postoperatif komplikasyonlar ve cerrahi sonuçlar kayıt edildi.

Cerrahi yöntem olarak transabdominal yaklaşımla laparoskopik ve açık cerrahi yapıldı. Laparoskopik cerrahide kamera için standart 12'lik torokar kullanıldı. Diğer toraklar ise cerrahin tercihine bağlı olarak 1 adet 10'luk, 2 adet 5'lik veya 3 adet 5'lik olarak kullanıldı. Defekt onarımında non absorbable propipilen süturlar kullanıldı. Bazı hastalarda destek amaçlı propipilen veya dual meshler kullanıldı. Meshler laparoskopik sabitleyici (tucker) ile defekt alanına tespit edildi. Polipropilen mesh üzeri falsiform ligaman veya omentum ile abdominal kavite tarafından örtüldü.

Açık cerrahide ise göbek üstü median (apendektomi de yapılan hastaya sağ lateral insizyon eklendi) insizyon tercih edildi. Defekt onarımında non absorbable propipilen süturlar kullanıldı. Gerekliğinde destek amaçlı olarak polipropilen ve dual meshler kullanıldı. Meshler propipilen süturlar ile defekt alanına tespit edildi. Polipropilen mesh üzeri falsiform ligaman veya omentum ile abdominal kavite tarafından örtüldü.

Hastalar laparoskopik ve açık cerrahi yapılan hasta gruplarına ayrıldı. Gruplar; yaş, ameliyat süresi ve hastanede kalış süreleri açısından karşılaştırıldı. Veriler ortanca (minmaks) ve sayı (yüzde) ile verildi. İstatistik analizlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 25.0 programı kullanıldı.

Bulgular

Morgagni hernisi sebebiyle kliniğimizde 6 hastaya cerrahi uygulandı. hastaların 3' ü (%50) erkek, 3' ü (%50) kadındı. Laparoskopik cerrahi yapılan hastaların yaşları 40-65 yıl arasında olup medyan 44 yaşındı. Açık cerrahi yapılan hastaların yaşları 35-80 yıl arasında olup medyan 78 yaşındı. Yapılan cerrahilerden 5'i (%83) elektif cerrahi olup 1' i (%17) gebelik sonrası solunum sıkıntısı nedeniyle acil cerrahi idi. Hastaların 3' ünde (%50) ek hastalık (Diabetes Mellitus, Hipertansiyon, Konjestif Kalp Yetmezliği, Gebelik) varken 3

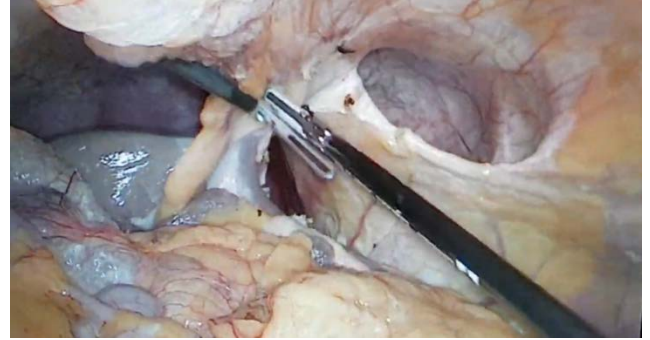
(%50) hastada herhangi bir özellik yoktu. Hastaların ağırlıklı olarak hastaneye başvuru nedenleri karın ağrısıydı (6 hasta). Buna ek olarak nefes darlığı (2 hasta) ve ileus (1 hasta) şikayetleri olan hastalar da vardı. Hastaların tanılarında radyolojik tetkiklerden toraks ve/veya abdomen bilgisayarlı tomografi (BT)(Şekil 2), abdominal ultrasonografi (USG) ve posteroanterior akciğer (PAAC) grafisi kullanıldı (Tablo 1).



Şekil 2. Ameliyat öncesi BT görüntüsü

Cerrahi tedavi olarak 3 hastaya (% 50) açık cerrahi, 3 hastaya (% 50) laparoskopik cerrahi (Şekil 3) yapıldı. Ameliyat süreleri laparoskopik cerrahi yapılanlarda 90-180 dakika arasında, medyan 120 dakikaydı; açık cerrahi yapılanlarda 120-270 dakika arasında, medyan 120 dakikaydı. Bu cerrahilerde laparoskopik cerrahi yapılan 2 hastaya (%67) primer kapama ve mesh uygulandı, 1 hastaya (% 33) primer kapama yapılmadan sadece mesh kullanıldı. Açık cerrahi yapılan 2 hastaya (%67) primer kapama ve mesh uygulandı 1 hastaya (% 33) sadece mesh kullanılmadan primer kapama yapıldı. Toraksa herniye olan organlar, transvers kolon, mide, ince barsak ve omentum idi. Laparoskopik cerrahi yapılan 2 hastada(% 67) dual mesh, 1 hastada (%33) prolen mesh kullanıldı. Açık cerrahi yapılan 2 hastada (% 67) prolen mesh kullanıldı, sadece primer kapama yapılan acil operasyona alınan 1 hastada (%33) mesh kullanılmadı. Laparoskopik cerrahi yapılan 3 hastada hastanede kalış süreleri 3'er gündü, median 3 gündü. Açık cerrahi yapılan hastaların operasyon sonrası hastanede kalış süreleri 3-25 gün arasında olup median 8 gündü. Açık cerrahi yapılan hastaların 2' sinde (%67) post operatif komplikasyon (minimal pnömotoraks ve atelettazi) görüldü. Minimal pnömotorax olduğu için hastaya göğüs tüpü takılmadı. Çalışmamızdaki hiçbir hastaya torakotomi yapılmadı ve göğüs tüpü takılmadı. Diğer açık cerrahi yapılan hasta ve laparoskopik cerrahi yapılan tüm hastalar sorunsuz olarak taburcu edildiler (Tablo 2).

Hasta grupları (açık ve laparoskopik) karşılaştırıldığında postoperatif hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark vardı (Tablo 3).



Şekil 3. Laparoskopik ameliyat görüntüsü (Morgagni hernisi)

Tartışma

Konjenital diyafram hernilerinden biri olan Morgagni hernileri genelde asemptomatiktir ve tesadüfen tanı konulur. Morgagni hernileri diyaframda anterior-retrosternal defektler olup % 90 sağ tarafta, % 8 sol tarafta ve % 2 bilateral olarak görülür (4). Bizim çalışmamızda da 5 hastada (%83) sağ tarafta 1 hastada (%17) sol taraflı herni mevcuttu. Bu durum literatürle uyumlu olarak gözükmektedir. Hiç bilateral hernisi olan hastamız olmadı. Sağ tarafta karaciğer olmasına rağmen sağ tarafta herninin daha sık olması, sol tarafta kalp gibi daha hayati organları korumak için diyaframın daha sağlam liflerden oluştuğunu düşündürmektedir.

Morgagni herni kesesi içinde omentum, ince barsak ansları, kolon segmenti ve karaciğer olabilir. Bir çalışmada, en sık herniye olan organın transvers kolon olduğu belirtilmiştir. Herni kesesinde intestinal içeriğin saptanması ile tanının radyolojik olarak kolayca konabileceği belirtilmiştir (5). Hastalar asemptomatik olabilecekleri gibi nefes darlığı, öksürük, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi semptomlar da gösterebilirler (6). Semptomlar fıtık kesesinin içindeki organların çeşitliliğine göre şekillenir. Fıtık kesesine omentum, kolon girdiğinde karın ağrısı, bulantı ve kusma, mide girdiğinde dispeptik şikâyetler oluşabilir. Yine fıtık kesesinin büyüklüğüne bağlı olarak toraks boşluğunun kapasitesini azaltarak akciğerlere baskı yapması sonucu dispne ve öksürük gelişebilir. Çalışmamızdaki hastalarda ağırlıklı semptom karın ağrısıydı. Tüm hastalarda karın ağrısı mevcuttu ve 2(%33) hastada karın ağrısına ek olarak nefes darlığı da bulunuyordu.

Toraks ve abdominal BT, abdominal ultrasonografi, kontrast içirilerek çekilen abdominal grafiler tanıda yardımcı radyolojik tetkiklerdir. Ayrıca torakoskopi ve laparoskopide tanıda tanısal modaliteler olabilirler(7). Çok kesitli BT'de koronal ve sagittal görüntüler diyaframdaki defekti ve fıtık içeriğini ortaya koyabilen invaziv olmayan değerli tanı yöntemidir(8). Biz çalışmamızda ki 5(%83) hastamıza toraks veya abdomen BT ile tanı koyduk. Sadece 1(%17) hastamıza gebe olmasından dolayı BT çekemedik, abdomen USG yaptık.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Semptomlar	Teşhis	Ek hastalık	Başvuru	Defekt Tarafı	Defekt Büyüklüğü (milimetre)	
1	40	Erkek	Nefes darlığı+Karın ağrısı	Torax BT		Elektif	Sağ	50 x 50
2	65	Erkek	Karın ağrısı	Abdomen BT	Diyabetes Mellitus	Elektif	Sağ	30 x 30
3	78	Kadın	Karın ağrısı	Torax BT	Kalp yetmezliği+ Hipertansiyon	Elektif	Sağ	30 x 30
4	80	Kadın	Karın ağrısı	Torax BT		Elektif	Sağ	50 x 50
5	44	Erkek	Karın ağrısı	Abdomen BT		Elektif	Sol	
6	35	Kadın	Karın ağrısı+Nefes darlığı	Abdomen USG	Gebelik	Acil	Sağ	100 x 40

BT: bilgisayarlı tomografi, USG: ultrasonografi

Tablo 2. Hastaların cerrahi tedavileri ve sonuçları

Hasta No	Operasyon Türü	Cerrahi Metod	Mesh	Operasyon Süresi (dakika)	Fıtık Kesesi İçeriği	Postoperatif Komplikasyonlar	Hastanede Yatış Süresi(gün)	Sonuç
1	Laparoskopik	PK+Mesh	Dual	120	TK+Omentum		3	Yaşıyor
2	Laparoskopik	PK+Mesh	Prolen	180	Omentum		3	Yaşıyor
3	Açık	PK+Mesh	Prolen	120	TK+Omentum+Mide	Pnömotoraks	25	Yaşıyor
4	Açık	PK+Mesh	Prolen	120	TK	Atelektazi	6	Yaşıyor
5	Laparoskopik	Mesh	Dual	90	Omentum		3	Yaşıyor
6	Açık	PK		270	TK+İB		8	Yaşıyor

İB: ince barsak

PK: primer kapama

Tk: transvers kolon

Tablo 3: Laparoskopik ve açık cerrahi yapılan hasta gruplarının karşılaştırılması

Değişkenler	Ameliyat Türü		P* değeri
	Laparoskopik Median (min-max)	Açık Median (min-max)	
Yaş(yıl)	44(40-65)	78(35-80)	0,487
Ameliyat süresi (dk)	120(90-180)	120(120-270)	0,523
Hastanede yatış süresi (gün)	3(3-3)	8(6-25)	0,037*

* Mann Whitney U test

Ameliyat endikasyonu hastanın şikayetlerine bağlıdır. Fıtıkların çoğu asemptomatiktir. Cerrahi daha çok ilerideki komplikasyonları önlemeye yöneliktir. Fıtık kesesi içine sıkışan bir kolonun obstrüksiyon yaratması yüksek risktir. Yine küçük bir fıtık kesesi içine giren omentum hastada tekrarlayan karın ağrılarına neden olursa cerrahi düşünülebilir (9).

Morgagni herni onarımı laparotomi, laparoskopik, torakotomi veya torakoskopik yapılabilir (10). Biz hastalarımıza transabdominal yaklaşımları tercih ettik. Hastalarımızın 3(%50)'üne açık cerrahi, 3(%50)'üne ise laparoskopik cerrahi uyguladık. İster açık cerrahi isterse laparoskopik cerrahi yapılsın, cerrahi sırasında fıtık kesesini eksize etmek hakkında hala bir fikir birliği oluşmamıştır (11). Rau ve arkadaşları, postoperatif kist ve lobüllerin mediastinal seroma oluşumuna yol açacağını ve bu yüzden de fıtık kesesini eksize etmeyi önermişlerdir (12). Yine Ramachandran ve arkadaşları serilerinde fıtık keselerini eksize etmediklerini ve post operatif sorun yaşamadıklarını bildirmişlerdir (13). Bizde hastalarımızın 2(%33)'sinin fıtık kesesi eksize edildi, 4(%67) hastanın fıtık kesesi eksize edilmedi. Hiçbir hastada postoperatif mediastinal sıvı ve nüks gibi

bir sorun yaşamadık. Özellikle fıtık kesesinin yapıldığı hayati organlar (perikard gibi) fıtık kesesini eksize ederken zarar görebilir.

Fıtık doğrudan kapatılabileceği gibi daha dayanıklı olması için non absorbable mesh (polypropilen gibi) ile kapatılabilir. Bu meshler intracorporeal sütür veya sabitleyiciler (tucker) ile sabitlenebilir (14). Bizde tüm hastalarımızda mesh (polypropilen veya dual) kullandık. Dual meshin kullanılmadığı durumlarda tespit edildikten sonra meşin karın boşluğuna bakan yüzü intestinle temas etmemesi için falsiform ligaman veya omentumla kapatıldı. Ancak primer kapamanın yapılamayacağı kadar büyük defektlerde dual meshi tercih ettik.

Morgagni hernilerinin cerrahi sonrası nüks oranları düşüktür. Jhon D ve arkadaşlarının yaptığı 298 vakalık derlemede 12 ile 85 aylık takiplerde 1 hastada nüks olduğu belirtilmiştir(10). Bizimde en uzun takip süresi 125 ay olan hastamızda nüks görülmedi. Aynı çalışmada laparoskopik yaklaşımın diğer yöntemlere göre mükemmel olduğunu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda laparoskopik cerrahi uyguladığımız hastalarda postoperatif hastanede kalış süreleri daha kısa idi ve bu hastalarda hiçbir komplikasyon

olmadı.

Çalışmamızda istatistiksel olarak sadece hastalarımızın cerrahi sonrası hastanede yatış süreleri anlamlı bulundu ($p=0,037$). Çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayımızın az olmasıdır. Belki daha büyük hasta serilerinin olduğu çalışmalarda başka parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı olacağı kanısındayız.

Sonuç olarak, nadir görülen klinik bir durum olan Morgagni hernili hastalar genellikle non spesifik karın ağrısı, dispeptik şikayetler ve dispne ile hekime başvururlar. Farklı cerrahi yaklaşımlarla etkili ve güvenli onarım mümkün olmakla beraber, laparoskopik cerrahi; hem hastanın postoperatif konforu, hemde hastanede daha kısa kalma süresi nedeniyle tercih edilebilir.

Etik onam: : Çalışma için etik kurul onayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 27/10/2020 tarih ve 17.oturumunda 2020/1138 sayılı kararı ile alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: K.B.S., A.D.

Literatür Tarama: K.B.S., A.D.

Tasarım: M.A., A.D.

Veri toplama: K.B.S., M.Z.Ö.

Veri analizi ve yorumlama: K.B.S., A.D.

Makale yazımı: K.B.S., A.D.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: K.B.S., A.D., M.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Çalışmamızda herhangi bir finansal kaynak kullanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Sanford Z, Weltz AS, Brown J, Shockcor N, Wu N, Park AE. Morgagni Hernia Repair: A Review. Surgical Innovation. 2018;25(4):389–399.
2. Ayane GN, Walsh M, Shifa J, Khutsafalo K. Right congenital diaphragmatic hernia associated with abnormality of the liver in adult. The Pan African Medical Journal. 2017;28(70):1-4.
3. Nasr A, Fecteau A. Foramen of Morgagni hernia: presentation and treatment. Thorac Surg Clin. 2009;19(4):463-468.
4. Kurt F, Oğuz S, Demir M, Tekin D, Suskan E. A Rare Cause of Cough in Children: Morgagni Hernia. Bozok Tıp Dergisi. 2017;7(3):99-102.
5. Al-Salem AH. Congenital hernia of Morgagni in infants and children. J Pediatr Surg. 2007;42(9):1539-1543.
6. Atıcı N, Bayaroğulları H, Doğru S, Davran R. MBDT ile tespit ettiğimiz iki yıllık diyafragmatik herni insidansımız. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi. 2015;17(2):58-61.
7. Kuster GGR, Kline LE, Garzo G. Diaphragmatic hernia through the foramen of Morgagni: laparoscopic repair case report. J Laparoendosc Surg 2009;2(2):93–100.
8. Altınkaya N, Parlakgümüş A, Koc Z, Ulsan Ş. Morgagni hernia: diagnosis with multidetector computed tomography and treatment. Hernia. 2010;14:277–281.
9. Loong TPF, Kocher HM. Clinical presentation and operative repair of hernia of Morgagni. Postgrad Med J. 2005;81:41–44.
10. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP; Presentation and management of Morgagni hernias in adults: a review of 298 cases.

Surg Endosc. 2008;22:1413–1420.

11. Başkiran A, Sağlam K, Dirican A. Laparoscopic repair in a case with Morgagni hernia. Laparosc Endosc Surg Sci. 2018;25(3):110-112.
12. Rau HG, Schardey HM, Lange V. Laparoscopic repair of a Morgagni hernia. Surg Endosc. 1994;8:1439-1442.
13. Ramachandran CS, Arora V. Laparoscopic transabdominal repair of hernia of Morgagni-Larrey. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 1999;(9):358–361.
14. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Morgagni hernia in Adults: results in 7 Patients. Scand J Surg. 2004;93(1):77–81.

Diurnal Changes in Accommodation Amplitude and Anterior Segment Parameters During Ramadan Fasting

Akomodasyon Amplitüdü ve Ön Segment Parametrelerinde Ramazan Orucu Sırasındaki Diüurnal Değişimler

Atılım Armağan DEMİRTAŞ¹, Mine KARAHAN², Seyfettin ERDEM²

¹ Department of Ophthalmology, Health Sciences University, Izmir Tepecik Training and Research Hospital, Izmir, TURKEY

² Department of Ophthalmology, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, TURKEY

Abstract

Background: The purpose of this research was to investigate the diurnal effect of Ramadan fasting on the amplitude of accommodation and anterior segment parameters in visually healthy participants.

Materials and Methods: The study included 68 healthy individuals, aged 26–42 years. The subjective accommodation amplitude was measured using the "minus lens" technique. Corneal refraction (K1, K2, and Kmax), central corneal thickness, corneal volume, anterior chamber volume, and anterior chamber depth parameters were evaluated using the Scheimpflug camera system. Participants were evaluated twice, at 08:00 and 16:00, while fasting during Ramadan. Data were analyzed by paired sample t-test.

Results: The mean age of the participants, of which 28 were women and 40 were men, was 34.38±4.93 (range: 26–42). Comparison of measurements taken at 08:00 and 16:00 during fasting showed that at 16:00, the K1 values (08:00: 42.81±1.51 diopter and 16:00: 42.85±1.50 diopter, P = 0.016) and Kmax values (08:00: 44.29 ± 1.73 diopter and 16:00: 44.38±1.78 diopter, P = 0.020) were significantly steeper. When data collected at 08.00 and 16.00 were compared, there were no significant differences in diurnal changes: amplitude of accommodation (08:00: 7.39±1.40 diopter and 16:00: 7.37±1.40 diopter, P = 0.783), central corneal thickness (08:00: 535.60 ± 30.43 µm and 16:00: 535.25±30.66 µm, P = 0.694), corneal volume (08:00: 59.72±3.85 mm³ and 16:00: 59.60±3.98 mm³, P= 0.344), anterior chamber volume (08.00: 170.91±30.77 mm³ and 16.00: 171.22±32.61 mm³, P = 0.808) and anterior chamber depth (08:00: 2.91 ± 0.28 mm and 16:00: 2.92 ± 0.29 mm, P = 0.053).

Conclusions: The results showed that dehydration due to fasting affects some anterior segment parameters, such as corneal refraction; however, it does not affect the diurnal changes of amplitude of accommodation, corneal pachymetry, or anterior chamber anatomy.

Key Words: Amplitude of accommodation, Anterior segment parameters, Diurnal change, Minus lens technique, Ramadan fasting

Öz.

Amaç: Çalışmamızda görsel olarak sağlıklı olgularda Ramazan orucunun akomodasyon amplitüdü ve ön segment parametreleri üzerine olan diüurnal etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Subjektif akomodasyon amplitüdü, "eksi lens" tekniği kullanılarak ölçüldü. Korneal kırıcılık (K1, K2 ve Kmax), santral kornea kalınlığı, kornea hacmi, ön kamara hacmi ve ön kamara derinlik parametreleri ise Scheimpflug kamera sistemi kullanılarak değerlendirildi. Gönüllülerin değerlendirmeleri Ramazan ayı içerisinde oruçlu iken sabah saat 08:00 ve öğleden sonra saat 16:00 olmak üzere iki kere yapıldı. Veriler eşleştirilmiş örneklem t testi ile analiz edildi.

Bulgular: Yirmi sekizi kadın, 40'ı erkek olan olguların yaş ortalaması 34.38±4.93 (26-42) idi. Oruç sırasında saat 08.00 ve 16.00 ölçümlerini karşılaştırdığımızda, saat 16:00'da K1 (08:00: 42.81 ± 1.51 dioptri ve 16:00: 42.85±1.50 dioptri, P= 0.016) ve Kmax (08:00: 44.29±1.73 dioptri ve 16:00: 44.38±1.78 dioptri, P = 0.020) değerlerinin anlamlı şekilde daha dik olduğunu gözlemledik. Saat 08.00 ve 16.00 ölçümleri karşılaştırıldığında akomodasyon amplitüdünün (08:00: 7.39±1.40 dioptri ve 16:00: 7.37±1.40 dioptri, P = 0.783) santral kornea kalınlığının (08:00: 535.60±30.43 µm ve 16:00: 535.25 ± 30.66 µm, P = 0.694), kornea hacminin (08:00: 59.72±3.85 mm³ ve 16:00: 59.60±3.98 mm³, P = 0.344), ön kamara hacminin (08.00: 170.91±30.77 mm³ ve 16.00: 171.22±32.61 mm³, P = 0.808) ve ön kamara derinliğinin (08:00: 2.91±0.28 mm ve 16:00: 2.92±0.29 mm, P = 0.053) diüurnal değişikliklerinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız oruca bağlı dehidratasyonun gözün korneal kırıcılık gibi bazı ön segment parametrelerini etkilediğini göstermekle birlikte akomodasyon amplitüdü, kornea pakimetresi ve ön kamara anatomisinin diüurnal değişimlerini etkilemediğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Akomodasyon amplitüdü, Ön segment parametreleri, Diüurnal değişim, Eksi lens tekniği, Ramazan orucu

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Atılım Armağan DEMİRTAŞ

Department of Ophthalmology,
Health Sciences University,
Izmir Tepecik Training and Research
Hospital,
Izmir, TURKEY

E-mail: atilimdemitas77@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 10.01.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 04.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.857380

We presented our study in part as an oral presentation at the 2nd International Medical Congress of Izmir Democracy University – IMCIDU 2020, Izmir, Turkey, December 17-19, 2020.

Introduction

Muslims abstain from eating, drinking, and smoking at their own caution amid the month of Ramadan. This fasting period influences the human body, both mentally and physically (1-3).

Various papers have already documented the impacts of fasting on the following features and processes of the front and back structures of the human eye (4-9): refraction, tear secretion and ocular surface, corneal and anterior chamber parameters, intraocular pressure, choroid thickness, retinal nerve fiber layer thickness, and retinal vessel density. There is little research regarding the effects of fasting on the functional visual system. Additionally, most of the studies mentioned above did not evaluate the structural and functional parameters of the eye diurnally. The amplitude of accommodation can be defined as the amount of accommodation the eye makes when moving from focusing on a distant point to focusing on a near point. The amplitude of accommodation can be measured by objective or subjective methods. Objective methods require a device such as a refractometer, autorefractometer, or videorefractometer (10, 11). The "minus lens" technique is one technique used for the subjective assessment of accommodation amplitude (12).

It has been shown that people who fast are more likely to feel dehydrated, and diurnal changes seen during the day may become more pronounced during fasting (2, 13, 14). In the present study, the primary aim was to evaluate the effect of Ramadan fasting on the amplitude of accommodation and anterior segment parameters in visually healthy participants.

Materials and Methods

This retrospective, observational, and cross-sectional study included 68 healthy participants (28 women and 40 men, aged 26–42 years), who presented with refractive error suspect and had no ocular pathology. The research protocol adhered to the provisions of the Declaration of Helsinki. Approval was obtained from the Ethics Committee of Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital (decision date: 28 June 2019, No. 307). Informed consent was obtained in written form from every participant included in the study.

Regarding the inclusion criteria, only those individuals with the following characteristics were included in the study:

- (1) Over 18 years of age.
- (2) Fasted during the Ramadan period between 6 May 2019 and 3 June 2019.
- (3) Best-corrected visual acuity (BCVA) \geq 20/20.
- (4) A cylindrical error and spherical error of <1.0 diopter and $<+3.0$ or >-3.0 diopters, respectively. Refractive error was measured without cycloplegia. The spherical equivalent measurement was made by adding half of the cylindrical error to the spherical error.

- (5) No acute or chronic systemic disorders (diabetes mellitus, systemic hypertension, autoimmune illness, etc.).
- (6) Had not undergone ocular laser or surgical therapy or any kind of intraocular surgery, including cataract extraction.

Participants with current or previous ocular diseases (strabismic visual disorders, dry eye, etc.) were excluded. Those using topical and systemic drugs or wearing contact lenses were also excluded.

An ophthalmic examination was performed on all participants and included BCVA, anterior segment and fundus examination, and refraction using an autorefractor (KR-890; Topcon Corporation, Tokyo, Japan).

Participants were evaluated twice, at 08:00 and 16:00, while fasting during the third week of Ramadan.

The subjective accommodation amplitude (diopter) was measured monocularly using the minus lens technique (12). The same trained examiner evaluated the accommodation amplitude; this method has been used in many studies in the literature. All measurements were made in a single room with the same lighting and air conditioning conditions. After a participant's far refraction was corrected, they were asked to focus on the N8 target that consisted of Snellen letters at a distance of 40 cm. Later, negative lenses were added to the subjective refractive correction value in increments of 0.25 diopter. Each time a lens was added, individuals were allowed 5–10 seconds to clarify the letters. At each stage, participants were also asked to try their best to see the object clearly. The total value was recorded at the point when the letters were constantly blurred for the first time. The end point was the moment when the target appeared to be constantly blurred. The total accommodation amplitude was determined as the sum of +2.50 diopter (dioptric equivalent of working distance) plus the minus lens power added to the total.

Tomographic evaluations were performed using elevation maps obtained from the rotating Scheimpflug camera system (Pentacam High Resolution, Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). The same technician performed all the Pentacam measurements. Pentacam measurements were taken automatically when the participant's chin and forehead were correctly placed, eyelids were open wide, and focus was on the fixation point. All Pentacam measurements were obtained in a specific location with fixed lighting (darkened setting) and air conditioning conditions.

Corneal front surface keratometry (K) (K1, K2, and Kmax; diopter), central corneal thickness (μm), corneal volume (mm^3), anterior chamber volume (mm^3), and anterior chamber depth (mm) parameters were evaluated using the Scheimpflug camera system.

Data from right eye measurements only were included in the analysis.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables as count (frequency). The Shapiro–Wilk test was used to check the normality of the sample distribution. The chi-square test was used to compare categorical variables. The intraclass correlation coefficients (ICCs) were used to evaluate intraobserver reliability, and the ICC was calculated by comparing two measurements obtained at the same location by a single operator. ICCs less than 0.50 were considered poor, those between 0.50–0.75 moderate, those between 0.75–0.90 good, and those greater than 0.90 excellent (15). A paired sample t-test was used in 08:00 vs. 16:00 comparisons. The results were evaluated at a 95% confidence interval and an accepted significance level of $P < 0.05$.

Results

The study included 40 male (59%) and 28 female (41%) participants and the examination of 68 eyes. The mean age of participants was 34.38 ± 4.93 years (range: 26–42). The study was conducted at the Department of Ophthalmology in Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital during the third week of Ramadan in 2019 (6 May to 3 June). Hence, the study was conducted in the summer in a hot climate.

The BCVA of all participants was 20/20 and the mean spherical equivalent was -0.37 ± 0.61 diopters.

A comparison of measurements taken at 08:00 and 16:00 during fasting showed that at 16:00, the K1 values (08:00: 42.81 ± 1.51 diopter and 16:00: 42.85 ± 1.50 diopter, $P = 0.016$) and Kmax values (08:00: 44.29 ± 1.73 diopter and 16:00: 44.38 ± 1.78 diopter, $P = 0.020$) were significantly steeper. However, when the values obtained at 08:00 and 16:00 were compared, there were no significant differences in the diurnal changes of the amplitude of accommodation (08:00: 7.39 ± 1.40 diopter and 16:00: 7.37 ± 1.40 diopter, $P = 0.783$), central corneal thickness (08:00: 535.60 ± 30.43 μm and 16:00: 535.25 ± 30.66 μm , $P = 0.694$), corneal volume (08:00: 59.72 ± 3.85 mm^3 and 16:00: 59.60 ± 3.98 mm^3 , $P = 0.344$), anterior chamber volume (08:00: 170.91 ± 30.77 mm^3 and 16:00: 171.22 ± 32.61 mm^3 , $P = 0.808$) and anterior chamber depth (08:00: 2.91 ± 0.28 mm and 16:00: 2.92 ± 0.29 mm, $P = 0.053$) (Table 1). The diurnal changes in the amplitude of accommodation and anterior segment parameters during the fasting period are also listed in Table 1.

The ICCs recorded in the fasting period ranged from 0.924 to 0.996, and intraobserver reliability was excellent for all parameters (Table 1).

Table 1. Accommodation amplitude and anterior segment parameters of participants during fasting at 08:00 and 16:00 hours

	08:00 (n = 68) Mean \pm SD	16:00 (n = 68) Mean \pm SD	Δ (n = 68) Mean \pm SD	P* 08:00 vs. 16:00	ICC** (95% CI)
AA (diopter)	7.39\pm1.40	7.37\pm1.40	0.02 \pm 0.55	0.783	0.924 (0.949-0.889)
K1 (diopter)	42.81\pm1.51	42.85\pm1.50	-0.04 \pm 0.12	0.016	0.996 (0.998-0.995)
K2 (diopter)	43.77\pm1.66	43.79\pm1.67	-0.02 \pm 0.15	0.337	0.996 (0.997-0.994)
Kmax(diopter)	44.29\pm1.73	44.38\pm1.78	-0.09 \pm 0.32	0.020	0.982 (0.988-0.973)
CCT (μm)	535.60 \pm 30.43	535.25 \pm 30.66	0.35 \pm 7.36	0.694	0.971 (0.981-0.957)
CV (mm^3)	59.72 \pm 3.85	59.60 \pm 3.98	0.11 \pm 0.99	0.344	0.968 (0.979-0.953)
ACV (mm^3)	170.91 \pm 30.77	171.22 \pm 32.61	-0.31 \pm 10.42	0.808	0.947 (0.964-0.921)
ACD (mm)	2.91 \pm 0.28	2.92 \pm 0.29	-0.01 \pm 0.04	0.053	0.988 (0.992-0.983)

*Paired sample t-test. Bolded values represent significant, $P < 0.05$.

** $P < 0.001$ for ICC (95%CI) values.

Δ , diurnal change (mathematical subtraction of 08:00 hour value from 16:00 hour value of parameters); AA, accommodation amplitude; ACD, anterior chamber depth; ACV, anterior chamber volume; CCT, central corneal thickness; CI, coefficient interval; CV, corneal volume; ICC, intraclass correlation coefficient; K1, K2, and Kmax, corneal refraction parameters; SD, standard deviation.

Discussion

A restricted number of studies have shed light on the diurnal impacts of Ramadan fasting on visual parameters and especially on structural parameters (4-9).

This study aimed to evaluate whether dehydration due to Ramadan fasting affects amplitude of accommodation, corneal refraction, central corneal thickness, corneal volume, anterior chamber volume, and anterior chamber depth parameters and their diurnal changes.

Factors such as dehydration and changes in sleep patterns that occur during the fast of Ramadan can affect the func-

tional characteristics of the eye, such as the accommodation amplitude (16). Significant reductions in basic tear secretion and tear break-up time (TBUT) have been evaluated during Ramadan fasting (17). Furthermore, it has been found that reduction in TBUT can cause optical distortions, which contribute to the decay in image quality observed impartially and psychophysically (18).

In any case, investigations are few and inconclusive with respect to the direct effect of Ramadan fasting on visual aptitudes.

Under normal conditions, it has been shown that the amplitude of accommodation decreases with age, with more diurnal change in the younger age group compared to other age groups (19). Comparison of mean accommodation amplitude measurements obtained at 08:00 and 16:00 during fasting showed that the measurements taken at 16:00 were lower than those taken at 08:00. However, there was no significant difference in the diurnal change. Although the results show that fasting affected the accommodation amplitude measured subjectively with the minus lens technique, it did not significantly affect the diurnal change in the pre-presbiopic participants. In a study conducted by Yazdi et al. (16), a significant reduction in amplitude of accommodation was reported during Ramadan fasting compared to before; it returned to normal after Ramadan. Unlike the current study, that study did not evaluate the diurnal change in amplitude of accommodation during the fasting period.

Regarding diurnal fluctuations in corneal refraction, Kwitko et al. found that the corneal refraction values decreased toward the evening (20). In a study performed by Sarıcı et al. in which the Scheimpflug camera system was used and diurnal changes during fasting were evaluated, significant changes were found in the anterior segment parameters only in corneal refraction and in anterior chamber volume, while no significant changes were found in anterior chamber depth and other parameters (21). Similar to the current study, it was observed by Uyar et al. that there was an increase in the measurement of corneal refraction during fasting in the afternoon, but unlike the current results, this increase was not significant (22).

Many studies have reported that central corneal thickness was the thickest when the participant had awakened from sleep, decreased to average values approximately two hours after waking up, and exhibited significant thinning from morning hours to evening hours (9). In agreement with other studies in which the effect of fasting on anterior segment parameters was evaluated with the Scheimpflug camera system, the present results indicate that the central corneal thickness and corneal volume values decreased toward the end of the day, although the magnitude of the diurnal change was not significant (7, 23).

It has been reported that there is a deepening in the anterior chamber toward evening hours under normal conditions (14). In this study, although not significant, an increase was observed in the afternoon during the fasting period, consistent with the normal change.

One of the limitations of the present study was that a relatively low number of participants were included. Also, the absence of control measurements taken during the non-fasting period was a limitation.

In conclusion, despite the reported changes not being clinically impressive within the young and visually normal participants, they may have clinical impacts in larger

samples, other age groups, and people with ocular diseases. It should be kept in mind that when eye examinations are conducted and evaluated during the fasting period, the accommodation amplitude of the eye decreases with age and that the change during the day may increase. In the literature, there are studies suggesting that the minus lens technique, which is evaluated subjectively, gives higher values for accommodation amplitude measurements than objective techniques (24). Further studies should be conducted with larger sample sizes to compare objective and subjective methods for measuring the amplitude of accommodation.

Ethical Approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital (decision date: 28 June 2019, No. 307).

Author Contributions:

Concept: A.A.D., M.K.

Literature Review: A.A.D.

Design: A.A.D., S.E.

Data acquisition: A.A.D., M.K.

Analysis and interpretation: A.A.D., M.K., S.E.

Writing manuscript: A.A.D.

Critical revision of manuscript: A.A.D., M.K., S.E.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Leiper JB, Molla AM, Molla AM. Effects on health of fluid restriction during fasting in Ramadan. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57 Suppl 2:S30–S38.
2. Javadi MA, Assadi M, Einollahi B, Rabei HM, Afarid M, Assadi M. The effects of Ramadan fasting on the health and function of the eye. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):786–791.
3. Azizi F. Islamic fasting and health. *Ann Nutr Metab.* 2010;56(4):273–282.
4. Kayıkçıoğlu O, Erkin EF, Erakgün T. The influence of religious fasting on basal tear secretion and tear break-up time. *Int Ophthalmol.* 1998;22(2):67–69.
5. Kerimoglu H, Ozturk B, Gunduz K, Bozkurt B, Kamis U, Okka M. Effect of altered eating habits and periods during Ramadan fasting on intraocular pressure, tear secretion, corneal and anterior chamber parameters. *Eye (Lond).* 2010;24(1):97–100.
6. Koktekir BE, Bozkurt B, Gonul S, Gedik S, Okudan S. Effect of religious fasting on tear osmolarity and ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2014;40(4):239–242.
7. Baser G, Cengiz H, Uyar M, Seker Un E. Diurnal Alterations of Refraction, Anterior Segment Biometrics, and Intraocular Pressure in Long-Time Dehydration due to Religious Fasting. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(5):499–504.
8. Duru Z. The effect of voluntary fasting and dehydration on posterior ocular structures. *Cutan Ocul Toxicol.* 2019;38(2):190–195.

9. Karaküçük Y, Beyoglu A, Çömez A. Quantitative assessment of the effect of fasting on macular microcirculation: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1098–1102.
10. Kasthurirangan S, Glasser A. Influence of amplitude and starting point on accommodative dynamics in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3463–3472.
11. Schachar RA. Age related changes in accommodative dynamics in humans. *Vision Res*. 2007;47(15):2111–2112.
12. Küçük B, Hamamcı M, Aslan Bayhan S, Bayhan HA, Inan LE. Amplitude of Accommodation in Patients with Multiple Sclerosis. *Curr Eye Res*. 2019;44(11):1271–1277.
13. Nickla DL. Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: where we are 50 years after Lauber. *Exp Eye Res*. 2013;114:25–34.
14. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5121–5129.
15. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. 2016;15(2):155–163.
16. Hoseini Yazdi SH, Jafarzadehpur E, Mirzajani A, Nematy M. Comparison of amplitude of accommodation, near point of convergence and fusion ability of islamic fasters before, during and after respected month of ramadan. *Iran Red Crescent Med J*. 2011;13(10):746–748.
17. Rabbanikhah Z, Javadi MA, Karimian F, Rouhani MR, Zamani M, Banaee T, et al. Effect of Religious Fasting on Basal Tear Secretion, Tear Break up Time and Intraocular Pressure. *Bina J Ophthalmol*. 2007;12(4):485–491.
18. Tutt R, Bradley A, Begley C, Thibos LN. Optical and visual impact of tear break-up in human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(13):4117–4123.
19. Park SM, Moon BY, Kim SY, Yu DS. Diurnal variations of amplitude of accommodation in different age groups. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225754.
20. Kwitko S, Gritz DC, Garbus JJ, Gauderman WJ, McDonnell PJ. Diurnal variation of corneal topography after radial keratotomy. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:351–356.
21. Sarici AM, Yuksel Elgin C, Dikkaya F. Effect of Fasting on Corneal Biomechanical and Structural Parameters. *Curr Eye Res*. 2016;41:908–912.
22. Uyar E, Doğan Ü, Ulaş F, Çelebi S. Orucun Gözün Biyometrik Parametreleri Üzerine Olan Etkilerinin Düşük Koheranslı Optik Biyometri ile Değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji*. 2018;25(2):76–80.
23. Selver OB, Palamar M, Gerceker K, Egrilmez S, Yagci A. The Effects of Ramadan Fasting on Anterior Segment Parameters, Visual Acuity and Intraocular Pressures of the Eye. *Open Ophthalmol J*. 2017;11:152–155.
24. Küçük B, Sırakaya E. Minus Lens Tekniği ve Otofotometri ile Ölçülen Subjektif ve Objektif Akomodasyon Amplitüdü Değerlerinin Karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji*. 2020;27(1):16–21.

Türkiye’de Dört Büyük İlde Kamu Hastaneleri Tıbbi Laboratuvar Verilerinin Durumu

Status of Medical Laboratory Data in the Big Four Provinces in Turkey

Murat ÇAĞLAYAN ¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

öz.

Amaç: Çalışmanın amacı, Sağlık Bakanlığına bağlı kamu hastanelerine ait laboratuvar test sayılarının, test puanlarının ve gelir, giderlerinin tüm hastane harcamaları ve bu verilerin yıllara göre nasıl değiştiğinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Türkiye’de 2013-2017 yıllarına ait dört büyük ildeki kamu hastanelerine ait laboratuvar verileri dahil edildi. Çalışmada kullanılan toplam laboratuvar gideri, laboratuvar hizmet gideri, laboratuvar malzeme gideri ve laboratuvar geliri verileri Tekdüzen Muhasebe Sisteminden (TDMS), poliklinik (acil polikliniği dahil) sayıları, yatan hasta sayıları ile ameliyat sayıları Temel Sağlık İstatistikleri Modülü (TSİM) verilerinden elde edilmiştir. 2013-2017 yıllarına göre değişim oranları, toplam gelir ve net hizmet tahakkuk geliri içindeki laboratuvar giderlerinin oranları ve hizmet rolü ortalamaları hesaplanmıştır. Laboratuvar tetkik sayıları, sağlık tesislerinden Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kodu esas alınarak elde edilmiştir.

Bulgular: Tüm illerde laboratuvar hizmet alım gideri, laboratuvar malzemesi tüketimi gideri, laboratuvar gideri (hizmet+malzeme) ve toplam gider, toplam net hizmet geliri 2013 yılından 2017 yılına doğru yıllar içinde artmakla beraber, laboratuvar geliri 2014-2015 yılları arası Ankara’da düşüş göstermiş bunun dışında aynı şekilde artış göstermiştir. Laboratuvar gelirinin laboratuvar giderini karşılama oranı İstanbul’da ve Ankara’da her yıl 1’in üzerinde seyretmiştir. İzmir ve Adana’da ise 1’in altında değerler saptanmış, İzmir’de 2016’da, Adana’da ise 2015’ten itibaren laboratuvar gelirleri gideri karşılamamıştır. Laboratuvar tetkik sayılarında tüm illerde sürekli artış saptanmış, yıllar içinde sürekli artış eğilimi göstermiştir. Test sayılarındaki artışın ameliyat sayılarına göre tüm yıllar ve tüm illerde Ankara 2016 yılı hariç daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Poliklinik sayılarına oranla test sayılarının artışına bakıldığında test sayılarındaki artış oranının ortalamaya olarak 2015 yılı hariç tüm illerde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Laboratuvar giderlerinin toplam hastane giderlerinin yaklaşık %5’ine karşılık geldiğini ve bunun da dünyadaki oranlarla uyumlu olduğunu, laboratuvar test sayılarında yıllar içinde bir artış olduğunu ve laboratuvar test artışında puan bazlı artışın daha fazla olup bu durum daha yüksek puanlı testlerin yıllar içinde daha fazla kullanılmaya başlandığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Tanı, Laboratuvar, Hastane Laboratuvarı, Sağlık Harcamaları, Maliyet, Hastane, Sağlık Bakımı (Hizmet) Maliyetleri

Abstract

Background: The aim of the study is to investigate the number of laboratory tests, test scores and income, expenditures of public hospitals, all hospital expenses and how these data change over the years.

Materials and Methods: Public hospitals were included in the data of the four major laboratory in the province of Turkey in the 2013-2017 study year. The total laboratory expense, laboratory service expense, laboratory material expense and laboratory income data used in the study were obtained from the Uniform Accounting System (TDMS). The average of change rates, ratios of laboratory expenses in total income and net service accrued income and service role for 2013-2017 were calculated. Laboratory test numbers were obtained from health facilities on the basis of the Health Implementation Notification (SUT) code.

Results: Laboratory service procurement expense, laboratory equipment consumption expense, laboratory expense (service+material) and total expenditure in all provinces, total net service revenue has increased over the years from 2013 to 2017, while laboratory revenue has decreased in Ankara between 2014-2015. Apart from that, it has also increased in the same way. The laboratory income coverage ratio in Istanbul and Ankara was above 1 each year. On the other hand, values below 1 were determined in İzmir and Adana, laboratory revenues did not cover the expenses in İzmir since 2016 and in Adana since 2015. The number of laboratory examinations has been continuously increased in all provinces and has shown a continuous increase over the years. It was observed that the increase in the number of tests was higher in all years and in all provinces, except Ankara 2016, according to the number of operations. When the increase in the number of tests compared to the number of polyclinics was compared, it was found that the increase rate in the number of tests was higher in all provinces except 2015.

Conclusions: Laboratory expenses correspond to approximately 5% of the total hospital expenses and this is in line with the world rates, there has been an increase in the number of laboratory tests over the years and the increase in the laboratory tests based on points is more and this means that higher score tests will be used more over the years. shows that it has started.

Key Words: Diagnosis, Laboratory, Hospital Laboratory, Health Costs, Cost, Hospital, Healthcare Costs

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Uz Dr. Murat ÇAĞLAYAN
Ziraat Mah. Şehit Ömer Halisdemir Cad.
No: 20 Dışkapı, 06110 Ankara, TÜRKİYE

E-mail: drmuratcaglayan@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 10.12.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 20.02.2021

DOI: 10.35440/hutfd.821583

Giriş

Ülkelerin gelişmişliği vatandaşlarına sağladığı sağlık hizmetleri ve bunun için yaptığı kişi başı harcamalarla orantılı olarak artmaktadır. Türkiye’de özellikle 2003 yılından sonra uygulanan Sağlıkta Dönüşüm Programı ile gerçekleştirilen iyileştirme çalışmaları kapsamında yapılan sağlık harcamaları da bununla uyumlu olarak artış göstermiş ancak sağlık sorunlarının giderilmesinde de ciddi destek sağlamıştır. Ülkelere ait sağlık harcamaları her yıl artış göstermektedir ve bu artış gayri safi milli hasıladaki artışları geride bırakması ülkelerin sağlık harcamaları için mali performanslarını iyileştirmelerini hedef haline getirmiştir (1). Günümüzde ülkelerin bütçelerinde sağlık harcamalarına verilen paylar göz önüne alındığında sağlık harcamalarındaki artışlar planlanan bütçeleri ciddi anlamda zorlamaktadır. Gelecekte bu durum ülkeleri ciddi darboğaza sokacak ve toplumlar sağlık harcamalarındaki önüne geçilmez artışa çözüm bulmaya çalışacaklardır (2). Sağlık harcamalarını oluşturan bileşenler arasında hastane harcamaları, evde hemşirelik bakımı harcamaları, ayakta bakım harcamaları, perakende satış ve tıbbi malzeme harcamaları, halk sağlığı programlarının sunumu ve yönetimi harcamaları, genel sağlık yönetimi ve sigorta harcamaları, sınıflandırılmayan diğer kategorideki sağlık harcamaları bulunmaktadır (3). Hastaneler toplam sağlık harcamalarının yaklaşık yüzde 40’ını oluşturduklarından dolayı sağlık harcamalarının kontrol altına alınması çalışmalarında odak noktası durumundadır (1). Hastaneler sağlık hizmeti verilmesinde çok önemli bir role sahiptirler. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastaneleri "Müşahade, teşhis, tedavi ve rehabilitasyon olmak üzere gruplandırılabilir sağlık hizmetleri veren, hastaların kısa süreli tedavi gördükleri yataklı kuruluşlar" olarak tanımlamaktadır. Sağlık hizmet sunumunda tıbbi laboratuvar hizmetleri hastalıkların tanı, tedavi ve önlenmesinde önemli bir yer tutar. Laboratuvarlar tanı koymada %70’lik orana sahip olmakla beraber bu oranın gelişen teknoloji ile daha da artması ve zamanla daha da önem kazanması muhtemeldir (4). Türkiye’de tıbbi laboratuvar hizmet alım harcamaları sürekli olarak artış eğilimi göstermekte olup 2016 yılı harcamaları incelendiğinde yaklaşık olarak 350 milyon \$’ı aştığı görülmektedir. Türkiye’de 2016 yılı itibariyle tıbbi laboratuvar hizmet alım harcamalarının %67’si Sağlık Bakanlığına, %24’ü özel sağlık tesislerine ve %9’u ise üniversite sağlık tesislerine aittir (5). Bu çalışmada ülkemizde nüfusa göre en büyük dört il olan İstanbul, Ankara, İzmir ve Adana’ya ait 2013-2017 yılları arasındaki laboratuvar verileri incelenmiş ve yıllara göre gerçekleşen değişimler değerlendirilip özgün bir çalışma olarak ele alınmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan toplam laboratuvar gideri, laboratuvar hizmet gideri, laboratuvar malzeme gideri ve laboratuvar geliri verileri Tekdüzen Muhasebe Sisteminden (TDMS), poliklinik (acil polikliniği dahil) sayıları, yatan hasta sayıları ile ameliyat sayıları Temel Sağlık İstatistikleri

Modülü (TSİM) verilerinden elde edilmiştir. TDMS tekdüzeni sağlamak ve denetimi kolaylaştırmak amacıyla Maliye Bakanlığı tarafından yayınlanmış olup 1994 yılında yürürlüğe girmiş ve Muhasebe Sistemi Uygulama Genel Tebliği ile mali tabloların hazırlanması ve sunulması ile tekdüzen hesap planı (THP) ve hesap çerçevesi düzenlenmiştir (5). 2013-2017 yıllarına göre değişim oranları, toplam gelir ve net hizmet tahakkuk geliri içindeki laboratuvar giderlerinin oranları ve hizmet rolü ortalamaları hesaplanmıştır. Laboratuvar tetkik sayıları, sağlık tesislerinden Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kodu bazında elde edilmiştir. 2013-2017 yıllarına göre değişim oranları hesaplanmıştır. Toplam SUT puanları tetkik sayılarının yürürlükteki SUT işlem puanları ile çarpılması ile hesaplanmıştır. Tetkik başı gelir ve gider laboratuvar giderleri ve gelirlerinin tetkik sayılarına bölünmesi ile hesaplanmış 2013-2017 yılları itibariyle değişim oranları hesaplanmıştır. Laboratuvar giderleri ve gelirleri, SUT işlem puanı toplamına bölünerek puan başı gelir ile gider elde edilmiş ve 2013-2017 yılları itibariyle değişim oranları hesaplanmıştır.

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğünden (14.03.2019 Tarih ve 32693113-622.03 sayılı izin) alınan 2013-2017 yılları arasındaki laboratuvarlara ilişkin mali veriler kullanılmıştır. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (30.11.2020/karar:99/17). Söz konusu veriler ülkemizdeki dört büyük il verileri göz önünde bulundurularak sınıflandırılmış ve ilgili verilerle istatistiksel analizler yapılmıştır. İncelenen parametreler; laboratuvar hizmet alım gideri, laboratuvar malzemesi tüketim gideri, toplam laboratuvar gideri, laboratuvar geliri, toplam net hizmet geliri, laboratuvar gelirinin laboratuvar giderini karşılama oranı, laboratuvar giderinin toplam gider içindeki oranı, laboratuvar gelirinin toplam gelir içindeki oranı, laboratuvar tetkik sayısı, laboratuvar tetkik puanları toplamı, tetkik başı gider, puan başı gider, toplam ameliyat sayısı ve toplam poliklinik sayısıdır. Çalışmamızda Microsoft Excel Programı (Microsoft, 2010) kullanılarak veriler incelenmiş ve grafikler oluşturulmuştur.

Bulgular

Tüm illerde (İstanbul, Ankara, İzmir, Adana) laboratuvar hizmet alımı gideri, laboratuvar malzemesi tüketimi gideri, laboratuvar gideri (hizmet+malzeme) ve toplam gider, toplam net hizmet geliri 2013 yılından 2017 yılına doğru yıllar içinde artmakla beraber, laboratuvar geliri 2014-2015 arası Ankara’da düşüş göstermiş, bunun dışındaki değerler ise aynı şekilde artış göstermiştir (Şekil 1A,2A,3A,4A). Toplam gelir-toplam gider dengesine bakıldığında İstanbul’da 2013 yılında gelirin giderden fazla olduğu, diğer yıllarda ise gideri karşılamadığı görülmektedir. Toplam net hizmet gelirinde yıllar içindeki değişim %14.7 ile %17.7 arasında %3’lük bir dilim içinde kalmış ve daha dengeli bir seyir göstermiştir (Şekil 1A). Ankara, İzmir ve

Adana'da giderin gelire göre daha yüksek seyrettiği, gelirin hiçbir yıl gideri karşılamadığı ve her yıl bu makasın açıldığı; yalnız Adana'da 2014 yılında toplam gelirin gidere göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 2A,3A,4A).

Laboratuvar gelirinin laboratuvar giderini karşılama oranı İstanbul'da ve Ankara'da her yıl 1'in üzerinde seyretmiştir. İstanbul'da 2013 yılında en yüksek, Ankara'da ise 2014'te en yüksek oran saptanmıştır (Şekil 1A,2A). İzmir ve Adana'da ise 1'in altında değerler saptanmış, İzmir'de 2016'da, Adana'da ise 2015'ten itibaren laboratuvar gelirleri gideri karşılamamıştır (Şekil 3A,4A). Laboratuvar giderinin toplam gider içindeki oranı tüm iller ve tüm yıllarda benzer oranlarda seyretmiş olup en düşük İzmir'de 2013 yılında %4.35 ile görülürken en yüksek oran 2017 yılında %5.89 ile Ankara'da gerçekleşmiştir. Laboratuvar giderinin toplam hizmet geliri içindeki oranı ise en düşük 2013 İzmir'de %4.41 olarak gerçekleşirken 2017 yılında Ankara'da %6.76 ile en yüksek oran saptanmıştır (Şekil 1B,2B,3B,4B). Laboratuvar tetkik sayılarında tüm illerde sürekli artış saptanmış yıllar içinde sürekli artış eğilimi göstermiştir. Özellikle 2016-2017 yılları arasında Ankara'da görülen %35'lik artış dikkat çekicidir. Laboratuvar tetkik puanları toplamı da tetkik sayıları gibi genel olarak bir artış görülmeyle birlikte İstanbul'da 2013-2016 yılları arasında, Adana'da ise 2016-2017 yılları arasında bir düşme saptanmıştır (Şekil 1C,2C,3C,4C).

İstanbul ve İzmir illerinde tetkik başı gider yıllar içinde sürekli artış göstermiş ve bu artış İstanbul'da 2016 yılından 2017 yılına gelindiğinde %24.08'e ulaşmıştır. İzmir ilinde puan başı gider de yıllar içinde sürekli artış göstermiş fakat İstanbul'da puan başı gider genel olarak durağan seyretmiştir (Şekil 1D,3D). Ankara iline bakıldığında tetkik başı gider 2016'ya kadar artmış, daha sonra 2017'de küçük bir azalma görülmüştür. Puan başı gider ise bu yıllarda sürekli artış eğilimi göstermiştir (Şekil 2D). Adana'da tetkik başı gider ve puan başı giderin 2014 yılında düşüş gösterip bir yıl sabit kaldığı ve tekrar çıkış yönlü bir seyir gösterdiği gözlenmiştir. Gerek tetkik başı giderin gerekse puan başı giderin en yüksek değeri 2017 yılında aldığı görülmüştür (Şekil 4D).

Ameliyat sayıları ve test sayılarındaki artış oranları karşılaştırıldığında; test sayılarındaki artışın Ankara'da 2016 yılı hariç tüm yıllar ve tüm illerde daha yüksek olduğunu gözlemledik. Poliklinik sayılarına oranla test sayılarının artışı kıyaslandığında test sayılarındaki artış oranının ortalama olarak 2015 yılı hariç tüm illerde daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Tartışma

Çalışmamıza konu olan beş yıldaki laboratuvar gideri artış oranı İstanbul, Ankara, İzmir ve Adana için sırasıyla ortalama %22.03, %1.98, %22.78 ve %16.48 iken toplam giderdeki artış aynı beş yıl için %17.43, %14.33, %15.1 ve %18'dir. Özellikle Ankara'da laboratuvar giderlerinde 2015 yılından sonra gelen %33.5'lik artış dikkat çekicidir.

Gelir-gider dengesine baktığımızda İstanbul ve Ankara ilimizde laboratuvar geliri incelenen tüm yıllarda laboratuvar toplam giderini karşılıyorken toplam hizmet geliri, toplam gideri sadece 2013 yılında İstanbul'da ve 2014 yılında Adana'da karşılamıştır. Smith ve ark. göre İngiltere'ye bu açıdan bakıldığında sağlık harcamalarının ekonomik büyümeyi geride bıraktığı görülmektedir (6). Laboratuvar hizmet geliri, laboratuvar gideri, genel gelir ve gider beklendiği üzere nüfusu en yüksek il olan İstanbul'da görülmüştür. Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) sağlık harcamalarını dokuz başlık altında sınıflandırmış ve laboratuvar harcamalarını yan hizmet sağlayıcıları içinde konumlandırmıştır. Ülkemizde laboratuvar giderleri her yıl artmakla beraber özellikle tetkik puanlarındaki artışın tetkik sayısına göre çok daha yüksek olması bize nitelikli testlerin hekimler tarafından her yıl daha fazla kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca puan başı gider sabit bir seyir izlerken tetkik başı giderin artması da bu sonucu desteklemektedir. Danielle B. Freedman ve arkadaşlarına göre son yirmi yılda, klinisyenlerin kullanabileceği laboratuvar testlerinin sayısı iki katından fazla artarak en az 3.500 teste ulaşmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 6,8 milyar \$'lık tıbbi bakımın, hasta bakımını iyileştirmeyen ve hatta zarar verebilecek gereksiz testler ve prosedürler içerdiği tahmin edilmektedir (7). Hekimlerin gereksiz test istemi de saptanan test artışlarının sebepleri arasında sayılabilir. Todd ve arkadaşlarının test istemlerinin daha yerinde olması ile ilgili yaptığı bir çalışmada en sık istenen en sık beş test seçilerek %57.5 'a varan oranda düşüşler saptanmıştır (8).

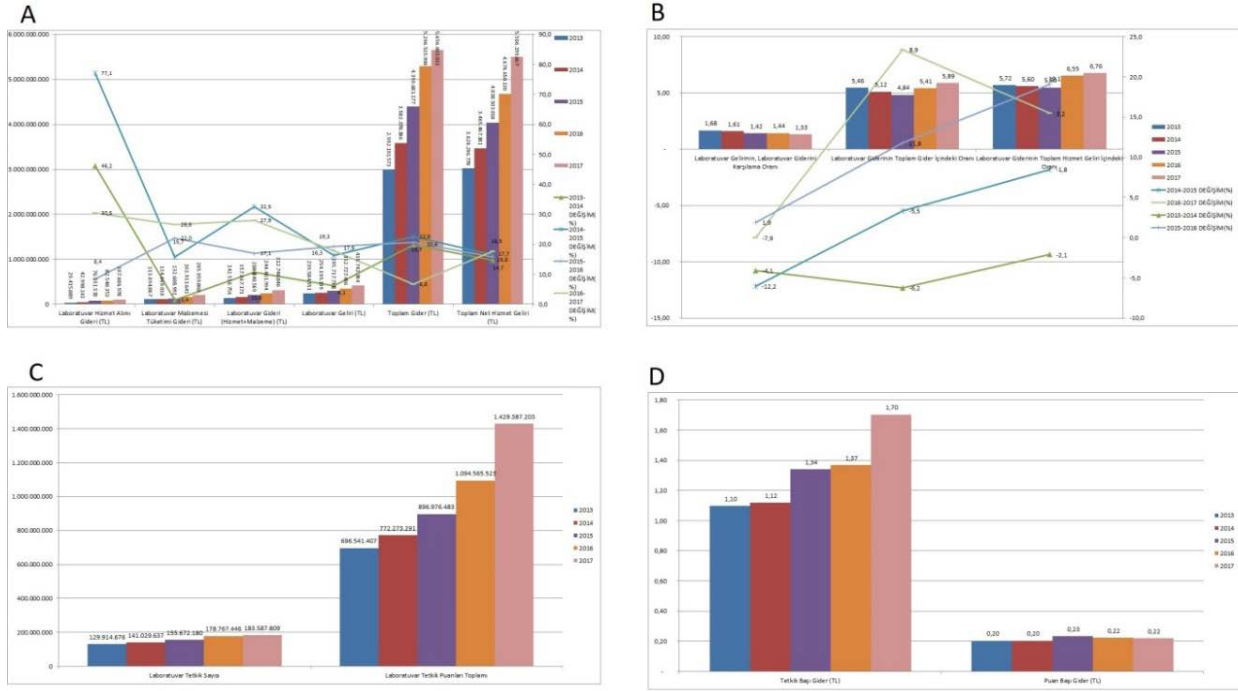
Çalışmamızda dört büyük ilde laboratuvar giderlerinin toplam gider ve toplam hizmet geliri içindeki payını yaklaşık %5 civarında saptadık. Bu oran Levin Grup Raporunda bildirilen oranla uyumlu olup raporda laboratuvar harcamaları tüm sağlık bakım harcamalarının %1.6'sı olduğu ve hastane harcamalarının ise %5'inin altında olduğu belirtilmiştir (9).

Test sayılarının ameliyat sayıları ve test sayılarına göre artışları da dikkat çekici olup hekimlerin tanı koymada her yıl daha fazla laboratuvar testi istediğini söyleyebiliriz. Lord Carter of Coles'un İngiltere'de yayınladığı raporda test artışlarının her yıl %10 artış gösterdiği ifade edilmiştir (10). Gereksiz test istemleri de test sayılarını artırmaktadır. Bunu önlemeye yönelik yazılımsal bazı teknikler kullanılabilir (11, 12). Casalino ve arkadaşlarının 5434 randomize seçilen hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada gereksiz test istemi oranının %25-40 gibi yüksek bir oranda saptandığı, bunun da %45.5-71 kadarının ise pretest dönemi hatalarından kaynaklandığı saptanmıştır (13). Laboratuvar testlerinin yerinde ve amaca uygun kullanılması artan sağlık giderlerinin kontrolünde önemli basamaklar arasındadır.

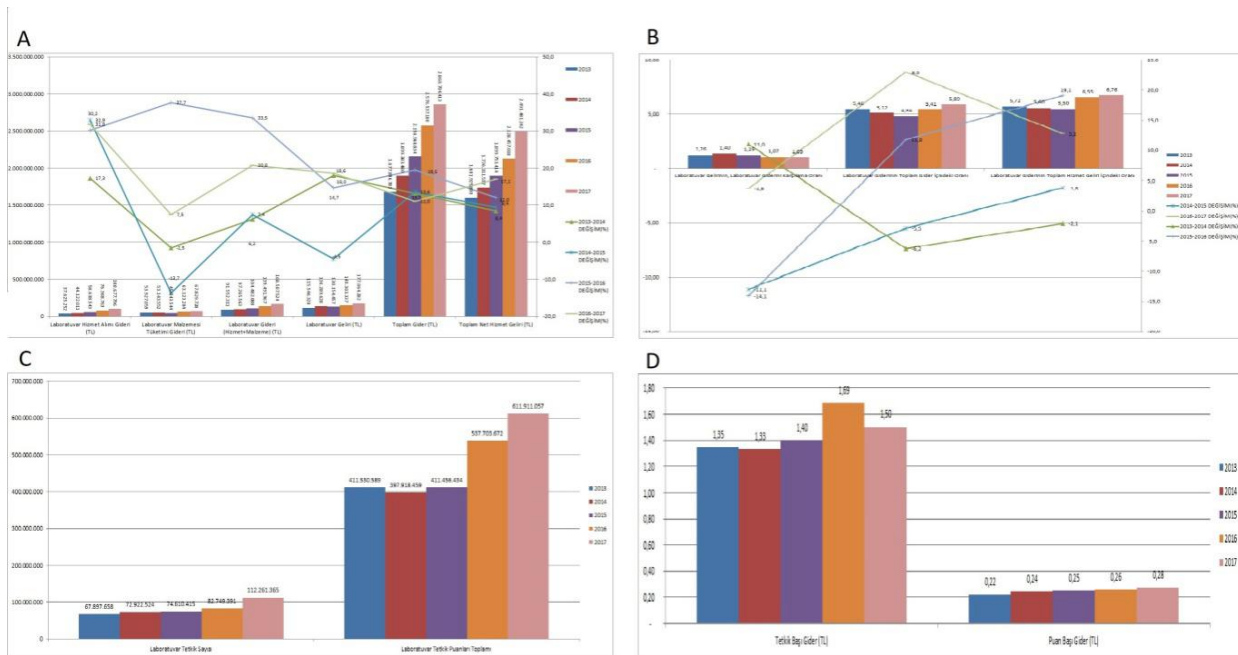
Sonuç olarak her ne kadar sağlık hizmeti insan hayatı açısından değişilmez de olsa; bunun finansmanı da kritik öneme sahiptir. Sağlık hizmet sunumunda gider kalemlerinde düşük bir paya sahip olan laboratuvar hizmetlerinin tanı koymada vazgeçilmez bir öneme sahip olduğu sabittir.

Tablo 1. Dört büyük ilde poliklinik sayısı, ameliyat sayısı, test sayısı ve laboratuvar giderlerindeki artışın yıllara göre oranları.

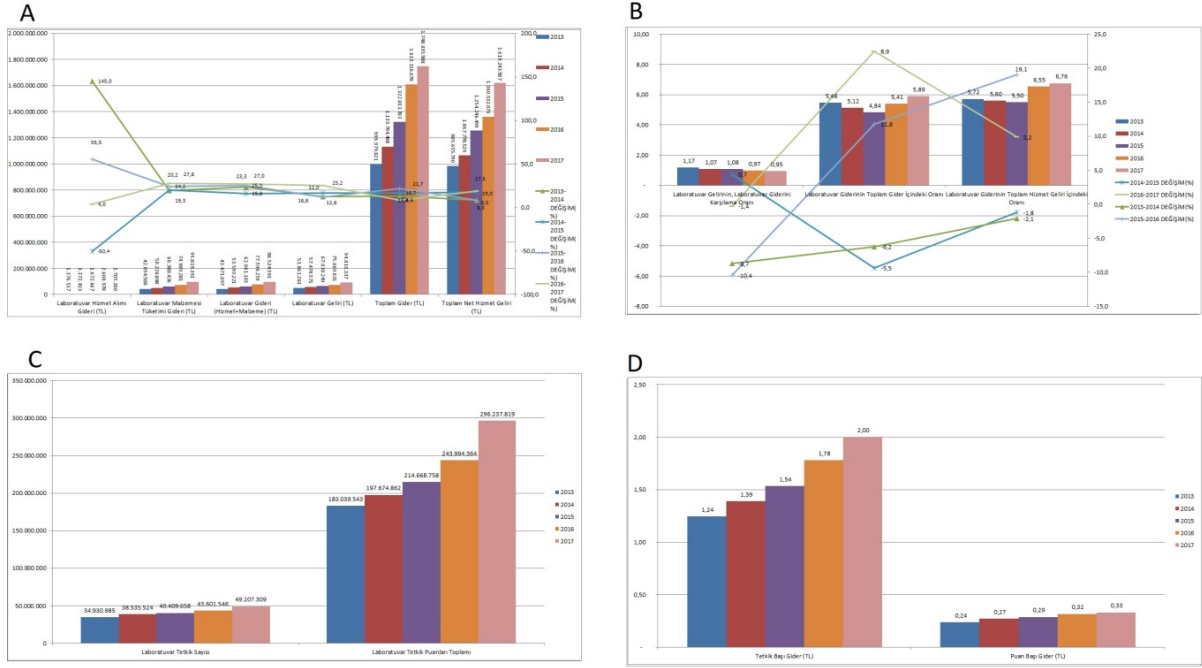
	Poliklinik Sayısı	Ameliyat Sayısı	Test Sayısı	Laboratuvar Gideri	Poliklinik Sayısı	Ameliyat Sayısı	Test Sayısı	Laboratuvar Gideri	Poliklinik Sayısı	Ameliyat Sayısı	Test Sayısı	Laboratuvar Gideri	Poliklinik Sayısı	Ameliyat Sayısı	Test Sayısı	Laboratuvar Gideri
	2013-2014 Artış	2013-2014 Artış	2013-2014 Artış	2013-2014 Artış	2014-2015 Artış	2014-2015 Artış	2014-2015 Artış	2014-2015 Artış	2015-2016 Artış	2015-2016 Artış	2015-2016 Artış	2015-2016 Artış	2016-2017 Artış	2016-2017 Artış	2016-2017 Artış	2016-2017 Artış
İstanbul	11,08	3,08	8,56	10,64	8,14	1,34	10,38	32,46	4,72	11,95	14,84	17,06	4,72	2,47	2,70	27,93
Ankara	8,50	-7,15	7,40	6,24	17,75	-1,47	2,31	7,42	11,10	11,35	10,91	33,51	11,10	2,63	35,66	20,80
İzmir	4,77	0,54	10,32	23,30	2,15	-6,13	4,86	15,79	8,01	8,48	7,90	25,02	8,01	8,21	12,86	26,98
Adana	3,35	-0,82	15,05	12,88	10,33	0,39	8,13	13,98	3,26	-11,48	10,09	17,99	3,26	0,44	1,88	21,02



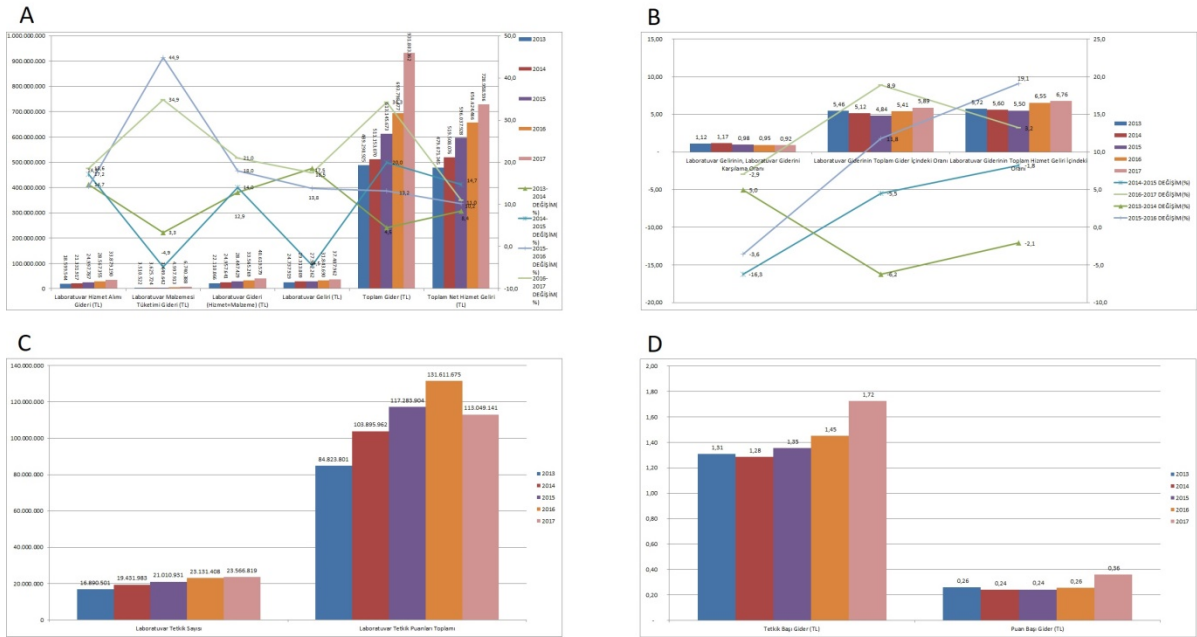
Şekil 1. İstanbul İli Laboratuvar Mali Verileri



Şekil 2. Ankara İli Laboratuvar Mali Verileri



Şekil 3. İzmir İli Laboratuvar Mali Verileri



Şekil 4. Adana İli Laboratuvar Mali Verileri

Yaptığımız çalışmada dört büyük ilde laboratuvar giderlerinin, toplam hastane giderlerinin yaklaşık %5'ine karşılık geldiğini ve bunun da dünyadaki oranlarla uyumlu olduğunu, laboratuvar test sayılarında yıllar içinde bir artış olduğunu saptadık. Laboratuvar test artışında puan bazlı artışın daha fazla olduğundan hareketle bu durumun nitelikli test artışı kaynaklı olabileceğini düşündük.

Etik onam: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (30.11.2020/karar:99/17).

Yazar Katkıları:

Konsept: M.Ç.

Literatür Tarama: M.Ç.

Tasarım: M.Ç.

Veri toplama: M.Ç.

Veri analizi ve yorumlama: M.Ç.

Makale yazımı: M.Ç.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Özdin M, Yazar H. Laboratuvar Verimlilik Komisyonu Değerlendirilmesi. *Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020; 5(1):57-62.
2. Ağır H, Tıraş HH. Türkiye’de sağlık harcama türlerinin değerlendirilmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*. 2018; 15(2):643-70.
3. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clinical chemistry*. 1996; 42(5):813-6.
4. Atasever M, Altınkaynak K. Sağlık İşletmelerinde Tıbbi Laboratuvar Hizmet Alımları Yönetimi: Mehmet Atasever; 2017:162-168.
5. Bayrı O. Tekdüzen muhasebe sistemine ve Türkiye muhasebe-finansal raporlama standartlarına göre gelir tablolarının biçimsel yapısı, kapsamı ve içeriğinin Karşılaştırmalı Analizi. *Journal of Accounting & Finance*. 2010; 47(2):45-109.
6. Smith S, Newhouse JP, Freeland MS. Income, insurance, and technology: Why does health spending outpace economic growth? *Health Affairs*. 2009; 28(5):1276-84.
7. Freedman DB. Towards better test utilization—strategies to improve physician ordering and their impact on patient outcomes. *Ejifcc*. 2015; 26(1):15.
8. May TA, Clancy M, Critchfield J, Ebeling F, Enriquez A, Gallagher C, et al. Reducing unnecessary inpatient laboratory testing in a teaching hospital. *American journal of clinical pathology*. 2006; 126(2):200-6.
9. Group L. The value of diagnostics: innovation, adoption and diffusion into health care. *AdvaMed*. 2005:2-3.
10. Coles LCo. Report of the second phase of the independent review of NHS pathology services. 2006:3-4.
11. Gönel A, Koyuncu İ. Elimination of clinical biochemistry laboratory tests through artificial intelligence programs to increase cost-effectiveness. *Journal Of Clinical And Analytical Medicine*. 2018; 9(4):346-9.
12. Gönel A. Clinical biochemistry test eliminator providing cost-effectiveness with five algorithms. *Acta Clinica Belgica*. 2018; 75(2):123-127.
13. Casalino LP, Dunham D, Chin MH, Bielang R, Kistner EO, Karison TG, et al. Frequency of failure to inform patients of clinically significant outpatient test results. *Archives of internal medicine*. 2009; 169(12):1123-9.

Migren Hastalığının Patogenezinde Oksidatif Stres, Damar Fizyopatolojisini Etkileyen Faktörler ve Enflamasyonun Rolü

Role of oxidative stress, factors affecting vascular physiopathology and inflammation in the pathogenesis of migraine disease

Eray Metin GÜLER^{1,2} , Ülker Anadol KELLEÇİ^{3,4} , Hayriye Gul POLAT³ , Ahmet KILINÇ⁵ 

A. Destina YALÇIN³ , A. Süha YALÇIN^{5,6} 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul, TÜRKİYE

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Üsküdar, İstanbul, TÜRKİYE

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, Ümraniye, İstanbul, TÜRKİYE

⁴ Özel Kudret International Hospital Nöroloji Bölümü, Maltepe, Ankara, TÜRKİYE

⁵ Oksante Ar-Ge Laboratuvarı, TÜRKİYE

⁶ Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Maltepe, İstanbul, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Çalışmamızda migren tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında oksidatif stres, damar fizyopatolojisi ve enflamasyon biyobelirteçleri açısından bir fark olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: SBÜ Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, 18 - 49 yaş arasında olup migren tanı kriterlerine uyan ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan 27 hasta ile 27 sağlıklı kişiden kan ve idrar örnekleri alındı. İdrarda malondialdehit, eritrositlerde glutatyon, glutatyonla ilgili enzimler, süperoksit dismutaz, katalaz, malondialdehit ve protein karbonilleri, plazmada malondialdehit, bilirubin, ürik asit ve albümin gibi oksidatif stres biyobelirteçlerine, damar fizyopatolojisi biyobelirteçlerinden trombosit ve fibrinojene, enflamasyon biyobelirteçlerinden ise interlökin (IL) 1β, IL6, IL10, tümör nekrozis faktör (TNF) α, c reaktif protein (CRP) ve ferritin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta grubunda glutatyon ve glutatyonla ilgili enzimlerin yanında süperoksit dismutaz ve katalaz değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük (p<0,001) bulundu. Plazma albümin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi. Ürik asit ve total bilirubin düzeylerinde ise hasta grubundaki düzeyler istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p<0,001) bulundu. Benzer şekilde oksidatif hasar belirteçleri olan protein karbonilleri ile plazma, eritrosit ve idrar malondialdehit düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p<0,001) bulundu. Damar fizyopatolojisi belirteçlerinden trombosit sayısı ve fibrinojen düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak arttığı (p<0,001) gözlemlendi. Enflamasyon belirteçlerinden IL1β, IL6, IL10 ve TNFα düzeyleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p<0,001) bulunurken, CRP ve ferritin düzeyleri düşüktü.

Sonuç: Migren hastalarında oksidatif stres, damar fizyopatolojisi ve enflamasyon belirteçleri birlikte değerlendirildiğinde, hastalardaki baskılanan ve azalan antioksidan düzeylerinin oksidatif stresi arttırdığı dolayısıyla enflamasyon ve damar fizyopatolojisi değişikliklerine neden olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Damar Fizyopatolojisi, Enflamasyon, Migren, Oksidatif Stres

Abstract

Background: We compared oxidative stress, vascular pathophysiology, and inflammation markers of migraine patients with healthy volunteers.

Materials and Methods: Blood and urine samples were obtained from 27 healthy individuals and 27 patients with a diagnosis of migraine who applied to Neurology Outpatient Clinics of Ümraniye Research and Training Hospital. Participants were aged between 18 – 49 years. Patients had their diagnosis established prior to the study, and the volunteers in the control group had no systemic disease or relevant disorders. Urine samples were tested for malondialdehyde while erythrocytes were investigated for glutathione, glutathione related enzymes, superoxide dismutase, catalase, malondialdehyde, and protein carbonyls. Plasma samples were analyzed for malondialdehyde, bilirubin, uric acid, and albumin as oxidative stress parameters. Thrombocyte count and fibrinogen levels were measured for vascular physiopathology, and interleukin (IL)1β, IL6, IL10, tumor necrosis factor (TNF)α, CRP, and ferritin were used as inflammation markers.

Results: In addition to glutathione and glutathione-related enzymes, superoxide dismutase and catalase values were found to be statistically significantly lower (p<0.001) in the patient group. Albumin levels were similar in both groups, whereas uric acid and bilirubin levels were significantly higher (p<0.001) in the patient group. Similarly, protein carbonyls, which are oxidative damage markers, as well as urine, plasma, and erythrocyte malondialdehyde levels were significantly higher (p<0.001) in the patient group. Thrombocyte count and fibrinogen levels, both of which are vascular physiopathology markers, were found to increase in the patient group (p<0.001). The participants in the patient group had significantly higher (p<0.001) levels of IL1β, IL6, IL10, and TNFα as inflammation markers, on the other hand, CRP and ferritin levels were lower.

Conclusions: Considering oxidative stress, vascular physiopathology, and inflammation markers as a whole, we suggest that patients with migraine had increased oxidative stress due to suppressed and decreased levels of antioxidants and consequently had inflammatory and vascular changes.

Key Words: Vascular Physiopathology, Inflammation, Migraine, Oxidative Stress

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Eray Metin GÜLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.B.D. Üsküdar, İstanbul, TÜRKİYE

E-mail: eraymetinguler@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 21.02.2120

Accepted / Kabul Tarihi: 17.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.883824

Makalemiz Eray Metin Güler'in yüksek lisans tezinden üretilmiştir. Ayrıca, 6-11 Temmuz 2013 tarihinde gerçekleşen Federation of European Biochemical Societies Congress toplantısında "The Role of Oxidative / Antioxidative Balance, Vascular Pathophysiology and Inflammation in Migraine" başlıklı poster olarak sunulmuştur.

Giriş

Uluslararası Baş Ağrısı Derneği (IHS)'nin yapmış olduğu sınıflandırmaya göre birincil baş ağrıları arasında gösterilen migren, genel olarak, nörojenik enflamasyon, kraniyal kan damarlarının kontraktıl disfonksiyonları ve serebral korteksten başlayıp yayılım gösteren depresyon mekanizmalarının rol oynadığı, gastrointestinal ve/veya otonomik rahatsızlıkların eşlik ettiği epizodik bir baş ağrısı ile karakterize olan yaygın bir kronik hastalıktır (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, migren tipi baş ağrısı erkeklerde en çok görülen ilk 10 hastalık içindeyken, kadınlarda en sık görülen ilk beş hastalık arasında yer almaktadır (2). Çeşitli çalışmalarda migren patogenezinin nöroenflamatuvar durumlar, sitokinler, bazı nöropeptitler ve vazomotor değişiklikler sorumlu tutulmuştur (3).

Öte yandan, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlik nedeniyle ortaya çıkan oksidatif stres, migren dâhil çeşitli baş ağrısı bozukluklarında rol oynamaktadır (4). Artmış oksidatif stres DNA ile lipitler, karbohidratlar ve proteinlerde oksidatif hasara neden olabilir (5). Migrenin artmış oksidatif stresle ilişkili olabileceğine dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, oksidatif stresin migren patofizyolojisi üzerindeki etkisi, mevcut çalışmaların sayısı sınırlı olduğundan ve veriler kısmen çelişkili olduğundan hala net değildir (6).

Son yıllarda migren patogeneziyle ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Bunların başında vasküler teori ve migren ağrısı aşırı duyarlılığı yer almaktadır. Migren, nörojenik enflamasyona bağlı vazodilatasyon ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği ile ilişkilidir. Migrendeki patofizyolojik mekanizmalardan birinin aşırı nitrik oksit üretimi olduğu bilinmektedir (7). Ayrıca migren artık birincil nörovasküler bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak etkilenen bölgeye karşılık gelen korteksteki serebral kan akışının göreceli olarak azalmasıyla tetiklenir ve ardından gelişen reaktif hiperemi, steril enflamasyon ve ağrı yollarının aşırı duyarlılaşmasının yanı sıra trombosit sayısındaki artış, fibrinojen ve fibrinojen reseptörlerindeki anormalliklerle de ilişkilidir (8).

Migren araştırmalarının bir başka odağı enflamasyonun olası rolüdür. Migrendeki kronikliğin altında yatan mekanizmalar tam çözülmemesine rağmen, artmış enflamasyonun patogenezi etkilediği varsayılmaktadır (9). Kronik migrene yol açan migren sıklığındaki artışın, trigeminovasküler sistemin nöronlarında ve glial hücrelerde protein kinazların aktivasyonu yoluyla sitokinlerin artan ekspresyonunu gerektiren nörojenik nöroenflamasyonu kapsadığı ileri sürülmektedir (3).

Çalışmamızda migren patofizyolojisini etkileyen bu kadar çok mekanizmayı bir arada ele alarak, enflamasyon, oksidatif stres ve damar fizyopatolojisinin etiyolojideki rolünü aydınlatmak istedik. Bu amaçla migren hastalarında ve aynı demografik özellikteki sağlıklı kişilerde malondialdehit, protein karbonilleri, süperoksit dismutaz, katalaz, glu-

tasyon, glutasyon peroksidaz, glutasyon S-transferaz, bilirubin, ürik asit ve albümin gibi oksidatif stres belirteçleri ile damar fizyopatolojisi parametrelerinden trombosit ve fibrinojen ve enflamasyon parametrelerinden IL1 β , IL6, IL10, TNF α , CRP ve ferritin düzeyleri incelendi.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Haziran 2012 - Mayıs 2013 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'nde migren tanısı konmuş 18-49 yaş arası hastalar ile aynı demografik özelliklere sahip sağlıklı gönüllüler dâhil edildi. Her gruptaki gönüllü sayısı, glutasyon düzeyleri baz alınarak yapılan güç analizi ile $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde %80 güç elde edecek şekilde en az 25 kişi olacak şekilde hesaplanmıştır. Toplamda çalışmaya her bir grup için 25 kadın 2 erkek dâhil edilmiştir. Çalışma için gerekli etik kurul onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/167 numaralı kararla alınmıştır. Her grubu oluşturan bireyler ile projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgilendirme görüşmesi yapıp, aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler için yaş, cinsiyet, meslek, yandaş hastalıklar, sigara içme durumları, almakta oldukları tedaviler gibi bilgileri içeren olgu kayıt formu doldurularak kaydedilmiştir. Hem hasta hem de sağlıklı kontrol grubunda hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, diyabet, kronik kalp hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, endokrinolojik ve romatolojik hastalıkları olanlar ile enfeksiyonu olanlar, gebelik ve emzirme döneminde olanlar ve başka kronik nörolojik hastalıkları olanlar çalışmadan çıkarılmıştır.

Örnek hazırlama

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve sağlıklı gönüllülerden oksidatif stres, enflamasyon ve damar fizyopatolojisi biyobelirteçlerinin ölçümü için sabah 07:00 ile 11:00 arasında kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri lityum heparinli tüpe alınıp 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrılmıştır. Kalan eritrosit pelleti izotonik tuzlu su ile yıkayıp β -merkaptöetanol ile muamele edilmiş, hemoglobin konsantrasyonu ölçüldükten sonra eritrosit hemolizati hazırlanmıştır (10). Alınan idrar örnekleri soğuk zincirde tutulmuş, 24 saat içinde çalışılmıştır.

Oksidatif stres biyobelirteçleri

Oksidatif stres biyobelirteçlerinden eritrosit glutasyon (GSH) düzeyleri Mannervik ve Guthenberg'in (11), glutasyon redüktaz (GR) aktivitesi Beutler'in (10), glutasyon peroksidaz (GPx) aktivitesi Beutler'in (10), glutasyon S-transferaz aktivitesi Habig, Pabst ve Jakob'y'nin (12), katalaz (CAT) aktivitesi Beutler'in (10), süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi Sun, Oberley ve Li'nin (13), malondialdehit (MDA) düzeyleri Stocks, Modell ve Dormandy'nin (13)

yöntemlerine göre hazırlanan protokole uygun olarak ölçülmüştür. Plazma protein karbonil düzeyleri Levine ve arkadaşlarının (14), plazma malondialdehit düzeyleri Ohkawa, Ohishi ve Yagi'nin (15), idrar malodialdehit düzeyleri Hua ve Akihiko'nun (16) protokollerine göre ölçülmüştür. Plazma albümin, total bilirubin ve ürik asit düzeyleri Beckman Coulter (AU480) biyokimya otoanalizöründe ölçülmüştür.

Damar fizyopatoloji biyobelirteçleri

Damar fizyopatolojisi biyobelirteçlerinden plazma fibrinojen düzeyleri tam otomatik koagülasyon analiz cihazında (Amax 200), tam kan trombosit düzeyleri ise hemogram cihazında (Abbott CellDyn Ruby) ölçülmüştür.

Enflamasyon biyobelirteçleri

Plazma interlökin 1 beta (IL1 β ; Lot: ab100562, Abcam, ABD), interlökin 6 (IL6; Lot: ab100573, Abcam, ABD), interlökin 10 (IL10; Lot: ab46034, Abcam, ABD), tümör nekroz faktör alfa (TNF α ; Lot: ab181421, Abcam, ABD) düzeyleri ticari ELISA kitleri ile fotometrik olarak, plazma ferritin ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri ise biyokimya otoanalizörü (Abbott Architect ci16200) ile ölçülmüştür (17).

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler "SPSS (Statistical Program for Social Sciences) for Windows 17.0" istatistik paket programıyla analiz edildi. İstatistiksel analiz öncesinde her gruptaki verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Kolmogrov Smirnov testi yapıldı. Her 2 gruptaki tüm değişkenlerin dağılımı normal olduğundan, gruplar arasındaki karşılaştırmalarda "bağımsız grupların ortalama karşılaştırması, t-testi" kullanılmış, anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Çalışma gruplarının demografik özelliklerine bakıldığında, hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet (25K-2E; 25K-2E) ve ortalama yaş (38.11 \pm 8.39; 37.85 \pm 7.97) açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Migren tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grubundan elde edilen oksidatif stres biyobelirteçleri sonuçları Tablo 1'de damar fizyopatolojisi biyobelirteçleri sonuçları Tablo 2'de ve enflamasyon biyobelirteçleri sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

Antioksidanlardan glutatyon, glutatyon S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesi hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p < 0,001$) bulunmuştur. Her iki grupta albümin ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Oksidatif hasar biyobelirteçlerinden protein karbonilleri, plazma malondialdehit, eritrosit malondialdehit ve idrar malondialdehit düzeyleri hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p < 0,001$) bulunmuştur.

Tablo 1. Migren tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stres biyobelirteçleri

ERİTROSİT ANTİOKSİDANLARI			
	KONTROL Ort \pm SS	HASTA Ort \pm SS	P
Glutatyon ($\mu\text{mol/g Hb}$)	6,84 \pm 0,39	4,75 \pm 0,44	0,0001
S- Glutatyon Transferaz (nmol ürün/mL)	47,59 \pm 6,52	22,80 \pm 5,03	0,0001
Glutatyon Peroksidaz (U/g Hb)	153,07 \pm 10,53	42,93 \pm 10,48	0,0001
Glutatyon Redüktaz (U/g Hb)	6,43 \pm 1,37	2,81 \pm 0,98	0,0001
Süperoksit Dismutaz (U/g Hb)	2016,98 \pm 480,94	1172,37 \pm 186,92	0,0001
Katalaz (U/g Hb)	827,26 \pm 113,30	308,11 \pm 51,34	0,0001
PLAZMA ANTİOKSİDANLARI			
Albümin (g/dL)	4,18 \pm 0,42	4,15 \pm 0,30	0,766
Ürik Asit (mg/dL)	3,53 \pm 0,85	4,24 \pm 0,79	0,0003
Total Bilirubin (mg/dL)	0,31 \pm 0,10	0,49 \pm 0,19	0,0001
OKSİDATİF HASAR			
Protein Karbonilleri (nmol/mg protein)	67,42 \pm 8,18	112,89 \pm 7,68	0,0001
Plazma Malondialdehit (nmol/mL)	0,19 \pm 0,09	0,69 \pm 0,15	0,0001
Eritrosit Malondialdehit (nmol MDA/g Hb)	178,97 \pm 46,55	328,08 \pm 42,05	0,0001
İdrar Malondialdehit (nmol/mL)	0,20 \pm 0,06	1,72 \pm 0,28	0,0001

Tablo 2. Migren tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda damar fizyopatolojisi biyobelirteçleri

DAMAR FİZYOPATOLOJİSİ BİYOBELİRTEÇLERİ			
	KONTROL Ort \pm SS	HASTA Ort \pm SS	P
Fibrinojen (mg/dL)	233,59 \pm 8,86	305,30 \pm 33,02	0,0001
Trombosit ($\text{K}/\mu\text{L}$)	186,52 \pm 8,65	274,37 \pm 29,07	0,0001

Damar fizyopatolojisi biyobelirteçlerinden fibrinojen ve trombosit düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p < 0,001$) bulunmuştur. Enflamasyon biyobelirteçlerinden IL1 β , IL6, IL10, TNF α , CRP ve ferritin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p < 0,001$) bulunmuştur.

Tablo 3. Migren tanısı konmuş hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda enflamasyon biyobelirteçleri

ENFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ			
	KONTROL Ort ± SS	HASTA Ort ± SS	p
IL1β (pg/mL)	15,28 ± 2,55	19,35 ± 3,90	0,0001
IL6 (pg/mL)	4,69 ± 1,03	18,58 ± 3,00	0,0001
IL10 (pg/mL)	24,29 ± 3,17	29,89 ± 4,02	0,0001
TNFα (pg/mL)	87,11 ± 8,01	186,15 ± 12,81	0,0001
CRP (mg/dL)	0,77 ± 0,03	0,22 ± 0,07	0,0001
Ferritin (ng/mL)	82,30 ± 7,70	25,60 ± 3,74	0,0001

Tartışma

Migren, kortikal uyarılabilirlik, nöroenflamasyon ve vasküler duvar disfonksiyonundaki değişikliklerin patofizyolojisine katkıda bulunduğu yaygın bir hastalıktır. Tahmini migren prevalansı, nüfusun %12 ile %16'sı arasındadır ve kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (18). Migren patofizyolojisi ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, migrenin altında yatan rahatsızlıkların moleküler mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (17).

Mevcut teoriler, reaktif oksijen türlerinin üretim ve yıkım dengesindeki bozukluklar sonucu ortaya çıkan oksidatif strese büyük önem vermektedir. Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres ve oksidatif hasarın kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok patofizyolojik sürecin erken evrelerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Elde edilen sonuçlar oksidatif stresin migren patolojisinde önemli bir rol oynadığını ve düzeyi düşen antioksidanların da etkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Oksidanlar fazla miktarda üretildiğinde ya da bu moleküllerin regülasyonunda rol alan antioksidan mekanizmalarda fonksiyon kaybı olduğunda oksidatif stres meydana gelmektedir. Oksidatif stresin DNA, membran lipitleri, enzimler ve yapısal proteinler gibi biyomoleküllerin oksidasyonu yoluyla hücrelerdeki onarım kapasitelerinin aşılması ve zarar görmesi ile karakterize bir durum olduğu bilinmekle birlikte, bu durumun migren de olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (19). Oksidanlar, bazı antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Antioksidan enzimlerin başlıca örnekleri, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinlerdir. Enzimatik olmayan antioksidanların başlıcaları, her ikisi de endojen olarak üretilen glutatyon ve ubikinon (koenzim Q10) ile sadece diyetle alınan askorbik asit, α-tokoferol ve beta karotendir. Bunlardan glutatyon hücrelerde enzimatik olmayan ana antioksidan olarak ön plana çıkmaktadır (20). Glutatyon genel olarak tiyol (R-SH) içeren proteinleri oksidasyondan korur

ve hücrelerde glutatyon redüktaz enzimi tarafından reje-nere edilir. Yapılan çalışmada, oksidatif stresin migren patogenezinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır (21). Gyanesh ve arkadaşlarının oksidatif stres belirteçlerinin migrendeki rolü ve tedavinin etkisi konulu araştırmalarında, migren hastalarında glutatyon ve glutatyon S-transferaz seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (22). Oksidatif stres uzun dönemde migren oluşumuna zemin hazırlayan önemli bir faktör olabilir. Çalışmamızda migren hastalarının antioksidan düzeyleri sağlıklı kontrollerle kıyasla anlamlı derecede düşük, oksidatif hasar parametreleri ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde oksidatif hasar belirteçleri olan protein karbonylleri ile plazma, eritrosit ve idrar malondialdehit düzeyleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Manyetik rezonans ölçümlerinde görülen yüksek yoğunluklu beyaz cevher veya ailede migren öyküsü olan bazı migren hastalarında serumda azalmış katalaz aktivitesinin hidrojen peroksit detoksifikasyonunda sorunlar çıkarabileceği ileri sürülmüştür (23). Bununla birlikte, migrenli hastalarda eritrositlerde ve trombositlerde daha düşük süperoksit dismutaz aktivitesi bulunmuş, eritrositlerde glutatyon peroksidaz seviyeleri ve serumda oksitlenmemiş tiyol konsantrasyonları ile toplam antioksidan kapasitede azalma olduğu da rapor edilmiştir (24). Bütün bunlardan oksidan mekanizmaların beyinde endojen olarak işlediği anlaşılmaktadır. Çeşitli migren tetikleyicilerinin (dehidrasyon, aşırı ışık, ses veya koku yoğunluğu, hipoglisemi, uykusuzluk vb.) ortak noktalarından birinin oksidatif stresi artırma kapasiteleri olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce, artmış oksidatif veya nitroztatif stres ve/veya azalmış antioksidan kapasite belirteçlerinin gözlemlendiği çalışmalarla desteklenmektedir. Bununla birlikte migrende oksidatif stres ve/veya antioksidan kapasite ile ilgili olarak yapılan çalışmada en az bir biyobelirtecin anormal seviyelerde olduğu gösterilmiştir (22). İncelenen tüm biyobelirteçler arasında migren hastalarında özellikle süperoksit dismutaz aktivitesi sürekli olarak azalmış gibi görünmektedir ki bu da bizim sonuçlarımızla paralellik göstermektedir (7). Diğer belirteçler için gözlenen farklılıklar ve tutarsız sonuçlar, metodoloji farklılıkları, hasta seçim kriterleri ve migren döngüsü ile ilgili varyasyonlardan kaynaklanabilir.

Öte yandan, vasküler enflamasyonun, akut migren sürecinin önemli bir parçası olduğu varsayılmaktadır (25). Migrenin damar fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalardan elde edilen son bilgiler, bu durumun birincil bir nörovasküler bozukluk olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Patogenez serebral kan akışında geçici bir azalma ile sürdürülür, bunu daha sonra reaktif hiperemi, steril iltihaplanma ve ağrı yollarının aşırı duyarlılığı takip eder. Migrenin en temel karakterize özelliği zonklayıcı tipte baş ağrısıdır. Bunun da genellikle trigeminovasküler yolak üzerindeki ağrı sinyallerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (26). Hastaların % 30'unda oluşan auranın da eşlik ettiği migren tipinin, özellikle iskemik inme için bir risk faktörü

olduğu düşünülmektedir. Bu ilişkinin altında yatan muhtemel sebepler vardır. Özellikle kadın hastalarda, premenopoz dönemlerinde herhangi bir kardiyovasküler risk bulunmamasına rağmen inme görülme riski erkeklere nazaran daha fazladır. Bu bulgu aterosklerozun migren ile ilişkili olmadığını öne süren çalışmalar ile örtüşmekte ve migren-inme ilişkisinde aterosklerozun ön planda olmadığı savını güçlendirmektedir (27). Genel popülasyondaki inmenin aksine, migrenle ilişkili inme çalışmalarının meta analizi, bu durumun en yaygın olarak gençlerde, özellikle kadınlarda ve hatta yaş yelpazesi genelinde, düşük vasküler risk profiline sahip kişilerde daha yaygın olduğunu göstermektedir (28). Bu bulgular, migrenle ilişkili inmelerin doğası gereği aterosklerotik olmadığını göstermektedir. Aterosklerozun fonksiyonel ve yapısal özelliklerinin migrende daha yaygın olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (27). Trombositler, kanın esas olarak hemostazda yer alan hücresel elementleridir. Trombosit fonksiyonları, adhezyon, agregasyon ve vasküler ton modifikasyonlarında rol alan çeşitli faktörlerin salgılanmasını, trombüs oluşumunu ve son olarak plazmadan serotonin ve amino asitlerin alımını içerir (29). Çalışmamızda damar fizyopatolojisi parametrelerinin hasta grubundaki düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Migrendeki sistemik enflamasyon, damar fizyopatolojisinin ve oksidatif stresin kolaylaştırıcı faktörü olabilir. Ancak bu parametreler sadece migren oluşumunu, migren atağı şiddetini, atak sayısını ve migren komplikasyonlarının oluşumunu etkiliyor olabilir. Trombositlerin migren patogenezindeki rolü yapılan çalışmalarla giderek aydınlatılmaktadır. Metodolojilerde ve kullanılan gereçlerdeki farklılıklardan dolayı trombosit-migren çalışmalarından alınan sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Bizim sonuçlarımızla paralel bir şekilde, bir kısım çalışmalar migren atağında trombosit aktivasyonunun arttığını rapor etmiş (30), diğer çalışmalarda ise ataklar sırasında trombosit aktivasyonunun azaldığı bildirilmiştir (31). Oral kontraseptiflerin kullanımının da migren hastası kadınlarda inme riskini artırması hiperkoagülasyonun önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (32). Hiperkoagülasyon-migren tandemi migrenin hem tetikleyicisi hem de sonucu olabilen stres durumu ile ilişkilendirilmiştir. Stresin bağışıklık, kardiyovasküler, endokrin ve otonom sistem üzerinde etkileri bulunmaktadır. Akut stresin prokoagülan moleküllerin (fibrinojen, faktör XII, faktör VII vb.) seviyesini fibrinolitik miktarlardan daha fazla artırdığı gözlenmiştir (33). Kronik streste hiperkoagülasyonu tetikleyebilmektedir. Derin ven trombozu oluşturulan sıçan modellerinde maruz kalınan kronik stresin kanda trombosit agregasyonunu ve oksidatif stres biyobelirteçlerini artırdığı bildirilmiştir (34). Fibrinojen bir plazma glikoproteini ve fibrin öncülü olup trombosit agregasyonunda, lökosit-endotel hücre ilişkisinde endotel hasarında ve plazma viskozitesinde rol oynamaktadır. Fibrinojenin migrendeki rolünü inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Yalnızca bir çalışmada migren ile ilişkili fibrinojen artışı görülmeyişi rapor edilmiş (35), diğer

çalışmalarda bizim sonuçlarımızla paralel bir şekilde migrenli kadınlarda kontrollü oral kontraseptif kullanımından sonra bile fibrinojen seviyesinin arttığı bildirilmiştir (36). Migren çalışmalarının bir diğer odak noktası enflamasyonun olası rolüdür. Genellikle kemirgenler ile yapılan çalışmalar özellikle nörojenik enflamasyonun migren patofizyolojisindeki önemini vurgulamıştır. Bununla birlikte akut migren ataklarında enflamasyonun rolünün çok fazla olmadığı da ortaya çıkarmıştır. Bu bağlamda P maddesi reseptör antagonistlerinin efikası eksikliği öne çıkmaktadır (37, 38). Ağrı oluşmasında immün sistem önemli bir rol oynamaktadır. TNF α , IL1, IL6, NGF (nöron büyüme faktörü) ve prostaglandin E2 (PGE2)'nin ağrı oluşumu mekanizmasında etkileri vardır. Bu enflamatuvar maddelerin ağrı ve hiperaljezi oluşturdukları gösterilmiştir. Proenflamatuvar sitokinlerin (IL1 β , TNF α) ve anti-enflamatuvar sitokinlerin (IL2, IL4, IL10, IL13) trigeminal sinir sensitizasyonunda ve ağrı eşliğinin düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bildirilmiştir (39). Perini ve arkadaşlarının migrende sitokinlerin rolünü aydınlatma amacıyla yaptığı bu çalışmada, migrenlilerde atak ve ataklar arası dönemde plazmada proenflamatuvar (IL1 β , TNF α) ve anti-enflamatuvar sitokinler (IL2, IL4, IL10, IL13) için ayrı ayrı paneller oluşturulmak suretiyle ölçümler yapılmıştır. Aural ve aurasız migrenli hastalar arasında farklı sonuçlar bulunmuş ancak IL6, IL4, IL2 seviyelerinde aural ve aurasız olgularda fark bulunamamıştır. Çalışmamızda ise hasta grubundaki IL6 ve IL10 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Perini'nin çalışmasında da IL10, TNF α ve IL1 β düzeyleri atak esnasında ataklar arası evreye göre yüksek bulunmuştur. Fidan ve arkadaşları (40) TNF α ve IL1 düzeylerinde migrenliler ve sağlıklı kontrol grubu arasında önemli bir fark bildirmemişler, buna karşın bizim yaptığımız çalışmada hasta grubunun TNF α ve IL1 β düzeyleri kontrol grubuna göre hem yüksek hem de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Çalışmalar arasında farklılıkların fazla olması sitokinlerin hormonal durumdan etkilenmesinden ya da sitokin salınımlarının diüurnal ritm göstermesinden kaynaklanabilir. TNF α , IL1 β , IL6 gibi ana sitokinler migren patofizyolojisi ile ilişkilendirilmiş olup bu patoloji ile seviyeleri değişebilmektedir (41). Yapılan çalışmalarda plazma, kan veya idrar TNF α seviyeleri migren hastalarında atak sırasında ve ataklar arası dönemde değişimler göstermiş, bu da hastalarda enflamasyonun varlığını düşündürmüştür (38). İnsanda serumda artan TNF α seviyeleri, atak döneminde değilken bile TNF α 'nın migrendeki patojenik rolünü desteklemektedir (42). Bir başka araştırma migren atakları sırasında serumda artan IL1 β , IL6 VE TNF α seviyeleri olduğunu göstermiş, atak sırasında jugular vende IL6 ve TNF α 'nın arttığı da bildirilmiştir (43). Migren atakları sırasında başta TNF α olmak üzere sitokin seviyelerinde değişimlerin meydana geldiği gösterilmiş olmasına rağmen bu durumun migren patofizyolojisi ile olan ilişkisi halen tartışmalıdır. Migrenin sık görülen, yıpratıcı ve uzun yıllar süren bir hastalık olduğu göz önüne

alındığında, enflamasyonun uzun dönemde hastalığın patolojisinde gözle görülen bir iz bırakması beklenir, fakat çalışmalarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır (44). Migren patogenezinin aydınlatılması için çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen kullanılabilir olası biyobelirteçler aynı hastalarda değerlendirilip kapsamlı bir şekilde incelenmemiştir. Bulgularımıza göre hastalarda antioksidan kapasitenin azalması oksidatif stresi indüklemekte, artmış oksidatif stres vücuttaki enflamasyon ve koagülasyon süreçlerini etkilemektedir. Sonuç olarak, çalışmamızdan elde edilen bulgular migrene zemin hazırlayan faktörlerin belirlenmesinde ve mevcut tedavi protokollerinin geliştirilmesinde yol gösterici olabilir.

Etik onam: Çalışmamız 12.01.2011 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu'nca 09.2011.0188 protokol numarası, B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/167 sayı numarası ile onaylanmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.S.Y., E.M.G.

Literatür Tarama: E.M.G., A.S.Y.

Tasarım: A.S.Y., A.D.Y.

Veri toplama: H.G.P., Ü.A.K., A.K., E.M.G.

Veri analizi ve yorumlama: A.K., E.M.G., A.S.Y.

Makale yazımı: E.M.G., A.S.Y.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: A.D.Y., Ü.A.K., H.G.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SAG-C-YLP-110412-0070 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Bulboacă AE, Stănescu IC, Bolboacă SD, Bulboacă AC, Boddizs GI, Nicula CA. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Oxidative Stress Parameters in Migraine Patients without Aura: A Pilot Study. *Antioxidants*. 2020;9(6):494.
2. Saylor D, Steiner TJ, editors. The global burden of headache. *Seminars in neurology*; 2018: Thieme Medical Publishers.
3. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(8):483-90.
4. Cesarone MR, Dugall M, Hu S, Belcaro G, Hosoi M, Scipione V, et al. Episodic primary migraine headache: supplementary prophylaxis with Pycnogenol® prevents attacks and controls oxidative stress. *Panminerva medica*. 2020;62(2):102-8.
5. Othmène YB, Hamdi H, Salem IB, Annabi E, Amara I, Neffati F, et al. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis induced by tebuconazole in the kidney of male Wistar rat. *Chemico-Biological Interactions*. 2020;330:109114.
6. Vasques MAA, Fonseca EdBM. A review on migraine and oxidative stress. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2020;9(2).
7. Neri M, Frustaci A, Milic M, Valdiglesias V, Fini M, Bonassi S, et al. A meta-analysis of biomarkers related to oxidative stress and nitric oxide pathway in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(10):931-7.
8. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine.

9. Thrombosis research. 2014;134(1):17-22.
9. Lukacs M, Tajti J, Fulop F, Toldi J, Edvinsson L, Vecsei L. Migraine, neurogenic inflammation, drug development-pharmacological aspects. *Current medicinal chemistry*. 2017;24(33):3649-65.
10. Beutler E. Red cell metabolism. A manual of biochemical methods. 1975:11-2.
11. Mannervik B, Guthenberg C. [28] Glutathione transferase (human placenta). *Methods in enzymology*. 77: Elsevier; 1981. p. 231-5.
12. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of biological Chemistry*. 1974;249(22):7130-9.
13. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical chemistry*. 1988;34(3):497-500.
14. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenzen A-G, et al. [49] Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*. 1990;186:464-78.
15. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*. 1979;95(2):351-8.
16. Zhou H, Kato A, Miyaji T, Yasuda H, Fujigaki Y, Yamamoto T, et al. Urinary marker for oxidative stress in kidneys in cisplatin-induced acute renal failure in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(3):616-23.
17. Guler EM, Gokce M, Bacaksiz A, Kocyigit A. Urotensin-II, oxidative stress, and inflammation increase in hypertensive and resistant hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2020:1-6.
18. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: epidemiology, burden, and comorbidity. *Neurologic clinics*. 2019;37(4):631-49.
19. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine: Oxford University Press, USA; 2015.
20. Abdel-Salam OM, Salem NA, Hussein JS. Effect of aspartame on oxidative stress and monoamine neurotransmitter levels in lipopolysaccharide-treated mice. *Neurotoxicity research*. 2012;21(3):245-55.
21. Bockowski L, Sobaniec W, Kulak W, Smigielska-Kuzia J, Bockowski L, Sobaniec W, et al. Serum and intraerythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxides in children with migraine. *Pharmacological reports*. 2008;60(4):542.
22. Tripathi GM, Kalita J, Misra UK. A study of oxidative stress in migraine with special reference to prophylactic therapy. *International Journal of Neuroscience*. 2018;128(4):318-24.
23. Aytaç B, Coşkun Ö, Alioğlu B, Durak ZE, Büber S, Tapçi E, et al. Decreased antioxidant status in migraine patients with brain white matter hyperintensities. *Neurological Sciences*. 2014;35(12):1925-9.
24. Bolayir E, Celik K, Kugu N, Yilmaz A, Topaktas S, Bakir S. Intraerythrocyte antioxidant enzyme activities in migraine and tension-type headaches. *JOURNAL-CHINESE MEDICAL ASSOCIATION*. 2004;67(6):263-7.
25. Williamson DJ, Hargreaves RJ. Neurogenic inflammation in the context of migraine. *Microscopy research and technique*. 2001;53(3):167-78.
26. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurolo-

- gical symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *PAIN*. 2013;154:S44-S53.
27. Stam AH, Weller CM, Janssens ACJ, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia*. 2013;33(4):228-35.
 28. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2009;339.
 29. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(1):173-83.
 30. Jha S, Varma M, Garg R, Kar A. Platelet aggregation in migraine. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 1992;40(3):153-4.
 31. D'andrea G, Cananzi A, Perini F, Alecci M, Zamberlan F, Hasselmark L, et al. Decreased collagen-induced platelet aggregation and increased platelet arginine levels in migraine: a possible link with the NO pathway. *Cephalalgia*. 1994;14(5):352-6.
 32. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):630-40.
 33. Von Känel R, Mills PJ, Fainman C, Dimsdale JE. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosomatic medicine*. 2001;63(4):531-44.
 34. Dong T, Cheng Y-W, Yang F, Sun P-W, Zhu C-J, Zhu L, et al. Chronic stress facilitates the development of deep venous thrombosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015.
 35. Kurth T, Ridker P, Buring J. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. *Cephalalgia*. 2008;28(1):49-56.
 36. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial N, Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Migraine and vascular disease biomarkers: a population-based case-control study. *Cephalalgia*. 2018;38(3):511-8.
 37. Peroutka SJ. Neurogenic inflammation and migraine: implications for the therapeutics. *Molecular interventions*. 2005;5(5):304.
 38. Diener H. RPR100893, a substance-P antagonist, is not effective in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia*. 2003;23(3):183-5.
 39. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(7):926-31.
 40. Fidan I, Yüksel S, Ýmir T, İrkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *Journal of neuroimmunology*. 2006;171(1-2):184-8.
 41. Johnson KW, Bolay H. Neurogenic inflammatory mechanisms: Lippincott, Williams & Wilkins, PA, USA; 2006.
 42. Tanure MTA, Gomez RS, Hurtado RCL, Teixeira AL, Domingues RB. Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor during migraine attacks: a pilot study. *J Headache Pain*. 2010;11(5):427-30.
 43. Yücel M, Kotan D, Gurol Çiftçi G, Çiftçi I, Cikrikler H. Serum levels of endocan, claudin-5 and cytokines in migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):930-6.
 44. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews*. 2017.

Endovasküler Akut İskemik İnme Tedavisi: İlk 100 Vakanın Analizi

Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment: Analysis of the First 100 Cases

Özcan KOCATÜRK¹, Mehtap KOCATÜRK²¹ Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Balıkesir, TÜRKİYE² Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Balıkesir, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: İnme, Türkiye’de tüm ölümlerin %15’inin nedenidir. Akut iskemik inmede (Aii) tıkanan damarın açılmadığı her dakikada nöron harabiyeti devam etmektedir. Bugün için Aii’nin erken dönem en önemli tedavisi tıkalı damarın hızlı ve etkili şekilde açılmasıdır. Bu çalışmada, merkezimizdeki Aii hastalarına uygulanan endovasküler tedavi deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2015 ve Kasım 2018 tarihleri arasında Aii tanısı ile başvuran ve endovasküler tedavi alan ardışık ilk 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların klinik ve demografik özellikleri ile endovasküler işlem özelliklerini kaydettik.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 49’u kadın, 51’i erkekti ve yaş ortancası 65 (55-74) idi. Hastaların %74’ünde hipertansiyon, %25’inde hiperlipidemi, %38’inde diyabetes mellitus, %26’sında atrial fibrilasyon, %36’sında koroner arter hastalığı ve %39’unda sigara kullanımı mevcuttu. Hastaların tedavi öncesi National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skoru 15,5 (13-19) idi. Üç aylık takipte 31 hasta kaybedildi ve mortalite oranı %31 olarak hesaplandı. Üçüncü ay sonunda %40 hastada iyi sonuç gözlemlendi (modifiye Rankin skalası skoru 0-2). Etkili rekanalizasyon oranımızın (Thrombolysis in Cerebral Infarction [TICI2b-3]) %75 olduğu görüldü.

Sonuç: Büyük arter tıkanıklığı düşünülen Aii hastalarının endovasküler tedavi imkanlarının olduğu merkezlere sevki en erken dönemde sağlanmalıdır. Endovasküler tedavi deneyimi artıkça daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Akut iskemik inme, Endovasküler tedavi, Mortalite

Abstract

Background: Stroke account for 15% of all deaths in Turkey. In acute ischemic stroke (AIS), neuronal damage continues every minute until the occluded vessel is not opened. Currently, the most important treatment of AIS is the rapid and effective opening of the occluded vessel. In this study, we aimed to share our experience of endovascular treatment of AIS patients in our center.

Materials and Methods: Between January 2015 - November 2018, the first 100 consecutive patients who presented with the diagnosis of AIS and received endovascular treatment were included in this study. We recorded the clinical and demographic characteristics and endovascular procedure characteristics of all patients.

Results: Of the 100 patients included in the study, 49 were female and 51 were male, and the median age was 65 (55-74). Hypertension was present in 74%, hyperlipidemia in 25%, diabetes mellitus in 38%, atrial fibrillation in 26%, coronary artery disease in 36%, and smoking in 39% patients. The Median NIHSS score was 15.5 (13-19) prior to treatment. At the 3-month follow-up, 31 patients died and the mortality rate was calculated as 31%. At the end of the 3-month, good outcome was observed in 40% of patients (modified Rankin scale score 0-2). Our effective recanalization rate (Thrombolysis in Cerebral Infarction [TICI2b-3]) was found to be 75%.

Conclusions: AIS patients with suspected large artery occlusion should be transferred to centers where endovascular treatment is available, as soon as possible. Better results can be achieved as experience of endovascular treatment in centers increases.

Key Words: Acute ischemic stroke, Endovascular stroke treatment, Mortality

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Özcan KOCATÜRK
Gaziosmanpaşa, 209. Sk. No:26, 10100
Altıeylül/Balıkesir, TÜRKİYE

E-mail: ozcankocaturk@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 30.09.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 07.02.2021

DOI: 10.35440/hutfd.803058

Giriş

İnme, ciddi bir ölüm ve özürllülük nedenidir. Dünyada her yıl 17 milyonun üzerinde hasta inme geçirmekte ve 6 milyon kişi inme nedeniyle hayatını kaybetmektedir (1). Türkiye de her yıl yaklaşık 132.000 kişi bu hastalığa yakalanmaktadır (2). İnme en sık (%87) beyin damarlarının tıkanması şeklinde oluşur. Tıkalı beyin damarının tekrar açılması ile serebral kan akımının zamanında restorasyonu, enfarkt olmayan iskemik beyin dokusunun kurtarılması için en etkili yöntemdir. Akut iskemik inme (Aii) geçiren uygun hastalar için intravenöz alteplaz (rekombinant doku plazminojen aktivatörü), semptomların başlamasından sonra 4.5 saat içinde başlanması koşuluyla birinci basamak tedavidir (3). Intravenöz alteplaz tedavisi etkili ve kolay ulaşılabilen bir tedavi olmasına rağmen ülkemizde inme semptomlarının farkındalığının az olması nedeniyle hastalar acil servise geç başvurdukları için bu tedaviden yeterince faydalanamamaktadırlar. Ayrıca intravenöz alteplaz tedavisinin birçok kontraendikasyonu da bulunmaktadır (3). Endovasküler tedavi seçenekleri bu durumlarda ön plana çıkmaktadır.

Mekanik trombektomi, büyük arter tıkanması nedeniyle Aii geçiren hastalar için önerilmekte ve semptom başlamasından sonra 24 saat içinde uygun hastalar tedavi edilebilmektedir (4). Mekanik trombektomi tedavisi, anjiyografi laboratuvarında beyin damarını tıkayan trombusun mekanik yollar ile uzaklaştırılmasına dayanır. Mekanik trombektomi için geri-çekilebilen stentler (stent-retriever) ve/veya kateter aspirasyon cihazları kullanılabilir. Bazı durumlarda, stent-retrieverlar ve aspirasyon teknikleri beraber kullanılarak tedavi uygulanabilir.

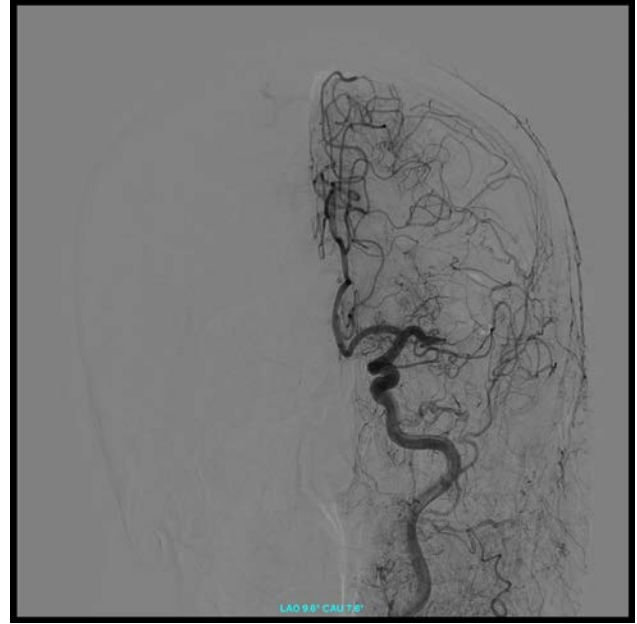
2015 yılında yapılan beş büyük çok merkezli çalışmanın dahil edildiği meta analizde (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials , HERMES) iskemik inme hastalarında mekanik trombektominin güvenli ve etkili olduğu bildirilmiş ve standart intravenöz fibrinolitik tedaviden üstün olduğu ortaya konulmuştur (5). Bu çalışmalarda bir hastanın fonksiyonel bağımsızlığını kazanması için tedavi edilmesi gereken hasta sayısının ortalama 3-7,5 arasında olduğu bildirilmiştir (5).

Biz bu çalışmada endovasküler inme tedavisi uyguladığımız ilk 100 ardışık hastanın analizini yapıp sonuçları paylaşmayı amaçladık.

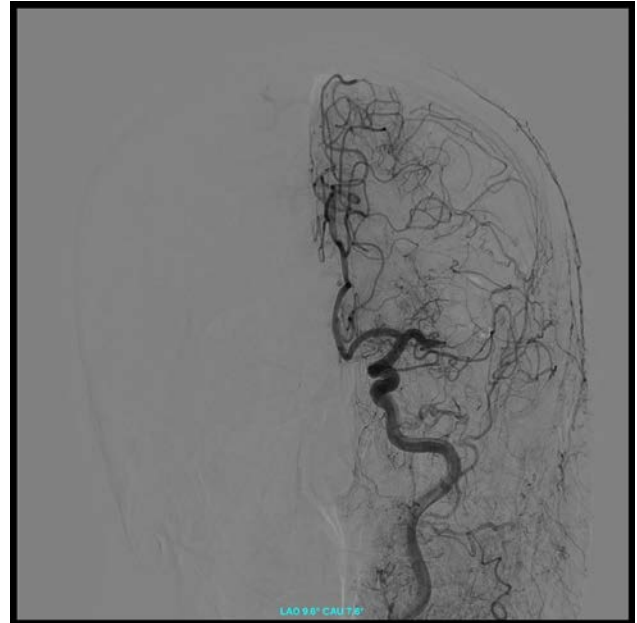
Materyal ve Metod

Merkezimizde tüm mekanik trombektomi tedavisi uygulanan iskemik hastalar için bir veri tabanı tutulmaktadır. Bu veri tabanı retrospektif olarak incelendi. Ocak 2015 ile Aralık 2018 tarihleri arasında, mekanik trombektomi tedavisine başlanılan toplam 100 hastanın verisi geriye dönük olarak gözden geçirildi. Bu dönemde trombektomi yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri ve iskemik inme tedavisi ile alakalı zaman parametreleri (semptom-kapı, kapı-kasık girişi, kasık girişi-revaskülarizasyon zamanı) kayıt edildi. Hastaların inme etiyojileri ve National Institute of

Health Stroke Scale (NIHSS) puanları (0 ve 24 saat sonra) değerlendirildi. Hastalar işleme alınmadan önce beyin bilgisayarlı tomografi (BT) değerlendirildi ve ASPECT (Alberta Stroke Program Early CT Score) değerleri hesaplandı. Modifiye Rankin ölçeği (mRS) inme sonrası 90. Günde kayıt edildi. Hastalardan veya yakınlarından tedaviden önce bilgilendirilmiş onam alındı. Bu çalışma Harran Üniversitesi yerel etik komitesi tarafından onaylandı (Evrak Tarih ve Sayısı: 28/08/2019-E.35556).



Şekil 1-a. Orta serebral arteri tıkanan bir olgunun işlem öncesi anjiyografik görünümü



Şekil 1-b. Orta serebral arteri tıkanan hastanın endovasküler müdahale sonrası başarılı rekanalizasyon

Acil servise inme semptomları ile başvuran veya başka bir merkezde değerlendirilip endovasküler tedavi için merkezimize gönderilen tüm hastalar bilgisayarlı tomografi (BT) (Beyin BT, Boyun-Beyin BT angiografi) veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) (Beyin MRG, Boyun-Beyin MRG angiografi) yöntemi ile değerlendirildi. Büyük damar tıkanıklığı saptanan ve semptom başlamasından sonra ilk 8 saat içinde başvurabilen hastalara endovasküler tedavi uygulandı. Tedavi sonrası serebral hemoraji geçiren hastaları sınıflandırmak için European Cooperative acute stroke study (ECASS-2) kullanıldı (6). İşlem sonrası elde edilen revaskülarizasyon için modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) skorlaması kullanıldı (7). Üç aylık Modifiye Rankin ölçeği (mRS) skorları hastalar değerlendirilerek veya telefon görüşmeleri yoluyla hesaplandı. Üçüncü ayındaki mRS'si 0-2 olarak değerlendirilen hastalar iyi sonuç almış kabul edilirken, mRS skoru 3-6 arası kötü sonuç olarak kabul edildi(8-9). Verileri analiz etmek için SPSS versiyon 20.0 kullanıldı. Merkezimizde endovasküler iskemik inme tedavisi alan bir hastanın işlem öncesi ve sonrası anjiyografisi Şekil-1 de gösterilmektedir Sürekli veriler median ve interquartil range (IQR; 25 ve 75) olarak, kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 65 (54-75) idi. 49 hasta kadın cinsiyetinde, 51 hasta erkek idi. Hastaların %74'ünde hipertansiyon, %25'inde hiperlipidemi, %38'inde diyabetes mellitus, %26'sinde atrial fibrilasyon, %36'sında koroner arter hastalığı ve %39'unda sigara kullanımı mevcuttu.

İnme şiddetini belirlemek için kullandığımız NIHSS değeri, hastaneye başvuru anında 15,5 (13-19) olarak hesaplandı. ASPECT skoru 7 (6-9) olarak hesaplandı. Hastalarımızın semptom başlamasından acil servise geliş süresi (semptom-kapı) 185 (126-309) dakika, acil servisten anjiyografi ünitesine alınıp ponksiyon yapılma süresi (kapı-ponksiyon) 42 (30-62) dakika, ponksiyondan hedef damarın açılmasına kadar geçen süre ise (Ponksiyon-Revaskülarizasyon) 44 (29-75) dakika olarak hesaplandı. Hastalarımızın %13'ü uyanma inmesi olarak değerlendirildi. Hastaların %25'i endovasküler tedavi öncesi intravenöz trombolitik tedavi almışlardı (Tablo 1).

Hastaların angiografik verilerine baktığımız zaman; tıkanan damar lokalizasyonu %46'sında orta serebral arter proksimal kısmı (MCA, M1), %7 'sinde orta serebral arter distal kısmı (MCA M2), %21'ünde intrakranial internal karotid arter (ICA-Intracranial), %20'sinde ekstrakranial internal karotid arter ve orta serebral arter beraber tıkanıklığı (ICA-Tandem) ve %6 'sında da vertebrobaziler sistemde tıkanıklık şeklinde bulundu. Endovasküler işlem esnasında internal karotid arterdeki antegrad akımı kesmek için kullanılan balon kılavuz kullanım oranımız %20 (20) olduğu görülmüştür. İlk geçiş (First pass) rekanalizasyon %25 hastada elde edildi. Endovasküler işlem

enasında 24 (%24) hastamızda kalıcı stent implante edilmiştir. Bu kalıcı stentlerin 18 (%75) tanesi ekstrakranial internal karotid artere, 4 (%17) tanesi MCA M1 bölgesine, 1 (%4) tanesi baziler artere, 1 (%4) tanesinde ekstrakranial vertebral artere konulmuştur. Tıkalı hedef arteri açmak için intrakranial yaptığımız toplam işlem sayımızın ortalama değerinin 2.8 (1.3-4) olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo1. Hastaların bazal demografik ve klinik verileri

Toplam Hasta Sayısı (n)	100
Yaş (yıl)	65(55-74)
Cinsiyet	
Kadın, (%)	49 (49)
Erkek, (%)	51 (51)
İnme ciddiyeti, Bazal NIHSS	15,5 (13-19)
Hipertansiyon, (%)	74(74)
Hiperlipidemi, (%)	25(25)
Atrial fibrilasyon, (%)	26(26)
Koroner arter hastalığı, (%)	36(36)
Diyabet, (%)	38(38)
Sigara, (%)	39(39)
Bazal kan glukozu, mg/dl	130(105-170)
ASPECT	7 (6-9)
Etiyoloji, (%)	
Kardiyoemboli	39(39)
Büyük damar ateroskleroza	29(29)
Kriptojenik	32(32)
Zaman Parametreleri (dakika)	
Semptom-kapı#	185 (126-309)
Kapı-femoral ponksiyon	42 (30-62)
Femoral ponksiyon-revaskülarizasyon*	44 (29-75)
Uyanma inmesi, (%)	13(13)
Intravenöz trombolitik, (%)	25(25)
mRS (90. Günde) ,(%)	
0-2	40(40)
3-5	29(29)
6 (mortalite)	31(31)
Anestezi türü, (%)	
Genel	4(4)
Sedasyon	96(96)

*75 Hastada belirlendi, # 87 hastada belirlendi.

ASPECT: Alberta Stroke Program Early CT Score, mTICI: modified Thrombolysis in Cerebral Infarction, Semptom-Kapı: Semptom başlama süresi ile hastane aciline gelene kadar süre, Kapı-Ponksiyon: Hastaneye geldikten sonra anjiyografinin başlamaya kadar geçen süre

Ponksiyon-Revaskülarizasyon: Anjiyografi başladıktan sonra damar açılana kadar geçen süre

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale,

mRS: modified Rankin scale

Komplikasyonlarımıza baktığımızda 11 (%11) hastamızda semptomatik kanama, 3(%3) hastamızda intra-operatif damar rüptürü, 2 (%2) hastamızda kan akım geçişini belirgin azaltan disseksiyon saptandı. 9(%9) hastamızda işlem başladığında tamamen normal olan arter sahasına işlem esnasında emboli (yeni arter alanına embolizasyon) olduğu görüldü. 90 gün takipte 31(%31) hastamızda mortalite saptandı

3 aylık takip sonucunda 40 (%40) hastamızda iyi sonuç (mRS 0-2) elde edilirken, kötü sonuç (mRS 3-6) 60 (%60) hastamızda gözlemlendi.

Tablo 2. Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) bulguları ve teknik özellikler

Tıkanıklık yeri, (%)	
MCA –M1	46(46)
MCA-M2	7(7)
ICA-Intrakranial	21(21)
ICA-Tandem	20(20)
Vertebro-Basiler	6(6)
Başarılı reperfüzyon (TICI 2b-3), (%)	75(75)
Komplikasyon, (%)	
İntaoperatif damar ruptürü	3(3)
Semptomatik kanama	11(11)
Disseksiyon	2(1)
Yeni arter alanına emboli	9(9)
İlk basamak endovasküler yöntemi	
Stent retriever trombektomi	42(42)
Trombo-aspiration(ADAPT)	40(40)
Primer Kombine yaklaşım	18(18)
Balonlu Klavuz kateter kullanımı,n(%)	20(%20)
İntrakranial toplam işlem sayısı	2.81(1.25-4)
İlk geçiş rekanalizasyon n(%)	25(%25)
İşlem esnasında kalıcı stent, n(%)	24(%24)

MCA: Orta serebral arter

ICA : İnternal karotid arter

Tandem:orta serebral arter ve internal karotid arter beraber tıkanıklığı

ADAPT: A direct aspiration first-pass technique

Tablo 3. Bu çalışmanın verileri ile HERMES analizini verilerinin karşılaştırılması.

	Bu Çalışma	Hermes Analizi (3)	
		Trombektomi Grubu	Kontrol Grubu
Hasta sayısı	100	634	653
Yaş	65(55-74)	68 (57–77)	68(59-76)
Bazal NIHSS	15,5 (13-19)	17 (14–20)	17(13-21)
ASPECT	7 (6-9)	9 (7–10)	9 (8–10)
İntravenöz trombolitik	%25	%83	%87
Semptom başlangından damar açılana kadar süre, dakika	303(235-416)*	285(210-360)	Veri yok
Başarılı reperfüzyon (TICI 2b-3)	%75	%71	Veri yok
mRS 0-2, 90. gün	%40	%46-0	%26-5
Mortalite	31(%31)	%15-3	%18-9

*64 hastada belirlendi

ASPECT:Alberta Stroke Program Early CT Score, mTICI: modified Thrombolysis in Cerebral Infarction, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, mRS: modified Rankin scale, HERMES: Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke Trials

Tartışma

Merkezimizde endovasküler iskemik inme tedavisini başlattığımız Ocak 2015 tarihinden sonraki ardışık ilk 100 hastamızın analizini yaptığımızda 90 günde iyi sonuç oranımızı (mRS 0-2) %40 olarak bulduk. 2015 yılında yayınlanan ve sonrasında endovasküler tedavinin inme klavuzlarına girmesini sağlayan 5 randomize klinik çalışmanın meta analizinde (HERMES) 90. günde iyi sonuç %46 olarak bildirilmiştir (5). Yine bu analizde kontrol grubunda iyi sonuç %26 olarak bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız ile karşılaştırıldığında ise girişim yapılan gruba göre düşük çıkarken kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Trombektomi yapılan iskemik inme hastalarında iyi sonuçlanmayı etkileyen faktörler arasında yaş, inme şiddeti (Basal NIHSS), ASPECT skoru ve anjiyografik sonuç (mTICI:3) sayılabilir. Bizim çalışmamız HERMES analizi ile

karşılaştırıldığında yaş ve NIHSS bakımından hafif düşük olmakla birlikte ASPECT skoru bizim çalışmamızda daha düşüktür (Tablo 3). Bu durum göz önüne alındığında bizim hasta popülasyonumuzun işlem öncesi sahip olduğu enfarkta uğramış doku miktarının daha fazla olduğu anlamına gelebilir. Bizim çalışmamızda iyi sonucun bir miktar düşük olmasının nedenlerinden biri; çalışma popülasyonumuzun ASPECT skorlarının düşük olması olabilir. Üçüncü aydaki mortalite oranımız %31 olarak bulduk. Hermes analizinde girişim yapılan grupta mortalitenin %15 olduğu düşünüldüğünde bizim mortalite oranımız yüksektir. Bu durum gerek endovasküler işlemin getirdiği riskler gerekse de işlem sonrası yoğun bakım süreçleri ile alakalı olabilir. Ancak Hermes çalışması klinik çalışmaların sonucunu derlediği için gerçek yaşam verileri ile her zaman uyumlayabilir. Trombektomi sonrası mortaliteyi araştıran bir çalışmada gerçek yaşam verilerinin klinik çalışmalarda çıkan sonuçlara göre daha yüksek bulunmuştur(10).

Bizim çalışma grubumuzda işlem öncesi intravenöz tedavi uygulanması %25 oranında bulunmuştur. Bu durum literatür ile karşılaştırıldığında belirgin düşüktür (5). Semptom – kapı süremizin 185 dakika (126-309) olduğu düşünüldüğünde intravenöz tedavi oranımızın daha yüksek olması beklenebilir. Bu düşüklüğün muhtemel nedeni merkez olarak endovasküler tedaviye odaklanıldığı için intravenöz tedaviye gereken önemin verilememesi olabilir. Tedavi ekibi, etkinliği daha fazla olan tedavi modalitesine meyil edebilmektedir. Yapılan çalışmalarda intravenöz alteplaz kullanımının uygun hasta popülasyonunda faydalı olduğu gösterilmiştir (11). Ancak özellikle proksimal büyük damar tıkanıklığında faydası belirgin derecede azalmaktadır (12). Ayrıca endovasküler tedavi olanaklarının bulunduğu bir ortamda intravenöz trombolitigin hastaya ek fayda sağlayıp sağlayamadığı da şüphelidir (13). İntravenöz trombolitik tedavi; endovasküler tedaviyi geciktirmesinin yanında, ulaşılması kolay olan proksimal oklüzyonu fragmente edip ulaşılması zor distal tıkanıklıklar haline getirdiği için hastaya zarar verdiği düşünülmektedir. 2018 yılında bu konu ile ilgili yayınlanan bir meta analizde, öncesinde trombolitik yapıp yapılmamasının hasta sonuçlarını çok etkilemediği bildirilmiştir (14). Hastanemizde bu konu ile ilgili daha net kanıtlar elde edilene kadar şu an için intravenöz tedavi uygulanması desteklenmektedir.

Endovasküler tedaviler genel anestezi altında veya sedasyon anestezisi ile gerçekleştirilebilmektedir. Genel anestezi, hasta ve hekim konforu açısından iyi olmasının yanında olası damar yaralanmaları (disseksiyon ve ruptür) riskini de azaltmaktadır. Buna karşın anestezi sağlanana kadar geçen süre kaybı ve anestezi ajanlarının tetiklediği hipotansiyon iyi sonuç oranını azaltabilmektedir. Sedasyon anestezisinde hasta hareketi tam engellenemediği için hekimin konforunu bozmakla birlikte zaman kaybını azalttığı ve hipotansiyon riski taşımadığı için hasta iyi sonuçlanmasına etkisi olumludur. Mekanik trombektomi sonrası hasta eğer entübe alınmış ise

ekstübasyonunda zor olmaktadır. Şu anki veriler ışığında iki anestezi türünün birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir (15). Bizim hastanemizde hastalarımızın büyük çoğunluğu sedasyon altında işleme alınmaktadır (%96). Ancak tecrübemizin artıp daha küçük damarlardaki trombüslere müdahale oranlarımız arttıkça (distal trombektomi) genel anesteziye olan ihtiyacımızın da artması beklenmektedir. Balonlu klavuz kateterlerin (baloon guide catheter) internal karotid arterde antegrad akımı keserek distal embolizasyonu azalttığı ve rekanalizasyon oranını arttırdığı sonuç olarak daha iyi klinik sonuçlanma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). Bu nedenle Güncel kılavuzlar balonlu klavuz kateterin kullanılmasını önermektedir (17). Bizim çalışma grubumuzda balonlu klavuz kateter kullanım oranı %20 olduğu görülmüştür. Bu oranın beklenenden düşük olması ülkemizde bu tip kateterlerin kolayca ulaşılabilir olmaması ve bu kateterlerin kullanımının tecrübe getirmesi olabilir.

Hızlı ve tam rekanalizasyon mekanik trombektomi tedavisinin iyi sonuçlarını artırmaktadır. Tek bir kez intrakranial girişimden sonra efektif rekanalizasyon (mTICI2b-3) oluşması ilk geçiş etkisi (İGE) olarak adlandırılmıştır. İGE'nin, artmış klinik faydalanma ve azalmış mortalite ile ilişkili olduğu ve artmış intrakranial girişim sayısının tam tersi etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (18). Bizim çalışma grubumuzda İGE %25 ve ortalama intrakranial pass sayısı 2.8 (1.3-4) olarak bildirilmiştir olup bu oran literatür ile uyumludur(19). Yine mortaliteyi etkileyen bir diğer angiografik parametre başarılı rekanalizasyondur. Biz çalışmamızda rekanalizasyon oranlarını belirlemek için modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI) skorlamasını kullandık (7). Bu skorlamaya göre mTICI2b-3 skoru başarılı rekanalizasyonu göstermektedir. Bizim çalışmamızda mTICI2b-3 oranı %75 olduğu görülmüştür. Akut iskemik inmenin endovasküler tedavisinde erken dönemde yüksek doz anti-agregan kullanımı gerektirdiği için kalıcı stent kullanımı önerilmemektedir. Kalıcı stent kullanılan hastalarda mortalite ve semptomatik kanamanın artırdığı gösterilmiştir (20). Ancak bazı durumlarda akut stent kullanımı uygun reperfüzyon sağlamak için gerekebilmektedir. Akut stentleme, bazen alınamayan trombusu damar duvarına hapsedmek için bazen de ikili (tandem) oklüzyonlarda internal karotid arterin proksimalindeki atherosklerotik plağın tedavisi için kullanılmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda %24 oranında akut stentleme yapılmıştır.

Mekanik trombektomi konusunda bugün için hala tartışmalı konulardan birisi de trombektomi yöntemidir. Temel olarak iki yöntem mevcuttur. Geri çekilebilir stentlere dayanan stent retriever trombektomi ve geniş kateterler ile yapılan trombo-aspirasyon (ADAPT- A direct aspiration first-pass technique) yöntemidir. İki yöntem ile yapılan kıyaslamalı çalışmalarda bu iki yöntemin birbirlerine üstün olmadıkları gösterilmiştir (21). Bu iki yöntemin beraber kullanılması ile oluşan primer kombine yöntem son zamanlarda popülerlik kazanmaktadır. Bizim çalışma

grubumuzda bu yöntemler denenmiştir (Tablo 2). Hastanemizde son bir yıldır primer kombine yöntem ağırlıklı olarak kullanılmaktadır.

Çalışmanın kısıtlılıkları, tek merkez olması, geriye dönük bir çalışma olması, kontrol grubunun olmaması, revaskülarizasyon tekniklerimizin çeşitlilik göstermesi ve erken dönem vakalarının verilerinin güvenilir olmaması şeklinde sayılabilir

Sonuç olarak Aİİ hastalarında serebral kan akımının olabilecek en erken zamanda tekrar sağlanması çok önemlidir. Bugünkü kılavuzlar eşliğinde intravenöz trombolitik uygun hastalarda ilk tercih edilen tedavi yöntemi olmalıdır. Büyük arter tıkanıklığı düşünülen hastalar en erken dönemde endovasküler tedavi imkanlarının olduğu merkezlere sevk edilmelidir. Merkezlerde endovasküler tedavi deneyimi arttıkça daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir.

Etik onam: Bu çalışma harran üniversitesi tıp fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır.(Evrak Tarihi ve Sayısı: 28/08/2019-E.35556).

Yazar Katkıları:

Konsept: Ö.K.

Literatür Tarama: M.K.

Tasarım: Ö.K.

Veri toplama: M.K.

Veri analizi ve yorumlama: Ö.K.

Makale yazımı: Ö.K.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kaynaktan maddi destek alınmamıştır

Kaynaklar

1. LB. Goldstein. Ischemic cerebrovascular Disease, In: L. Goldman, A.I. Schafer(Eds) Goldman- Cecil Medicine 25th edition Elsevier Saunders, USA 2016, pp 2434-45.
2. Özkan E, Arsava EM, Topçuoğlu MA, Akut İnme ; Hasta değerlendirilmesi. Gökçe M, editör. İnme-1 Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018 p.20-6
3. Silva GS, Nogueira RG. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke. Continuum (Minneapolis). 2020;26(2):310-331.
4. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med. 2018 Jan 4;378(1):11-21.
5. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
6. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet. 1998 Oct 17;352(9136):1245-51

7. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, Tomsick TA, von Kummer R, Saver JL, et al. Recommendations on Angiographic Revascularization Grading Standards for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2013;44:2650–63.
8. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*. 2007 Mar;38(3):1091-6.
9. Chen CJ, Ding D, Starke RM, Mehndiratta P, Crowley RW, Liu KC, et al. Endovascular vs medical management of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2015 Dec 1;85(22):1980-90.
10. Qureshi AI, Singh B, Huang W, Du Z, Lobanova I, Liaqat J, et al. Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke Patients Performed Within and Outside Clinical Trials in the United States. *Neurosurgery*. 2020 Jan 1;86(1):E2-E8.
11. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase to 4-5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359: 1317–29
12. De Silva DA, Brekenfeld C, Ebinger M, Christensen S, Barber PA, Butcher KS, et al. The benefits of intravenous thrombolysis related to the site of baseline arterial occlusion in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET). *Stroke* 2010; 41: 295–99.
13. Fischer U, Kaesmacher J, Mendes Pereira V, Chapot R, Siddiqui AH, Froehler MT, et al. Direct mechanical thrombectomy versus combined intravenous and mechanical thrombectomy in large-artery anterior circulation stroke: a topical review. *Stroke* 2017;48:2912–8.
14. Kaesmacher J, Mordasini P, Arnold M, López-Cancio E, Cerdá N, Boeckh-Behrens T, et al. Direct mechanical thrombectomy in tPA-ineligible and -eligible patients versus the bridging approach: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg* 2019 Jan;11:20-27.
15. Simonsen CZ, Yoo AJ, Sørensen LH, Juul N, Johnsen SP, Andersen G, et al Effect of General Anesthesia and Conscious Sedation During Endovascular Therapy on Infarct Growth and Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2018 Apr 1;75:470-477.
16. Nguyen TN, Malisch T, Castonguay AC, Gupta R, Sun CH, Martin CO, et al. Balloon guide catheter improves revascularization and clinical outcomes with the solitaire device: analysis of the North American solitaire acute stroke registry. *Stroke* 2014;45:141–145.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46–e110.
18. Ducroux C, Pötin M, Gory B, Labreuche J, Blanc R, Ben Maacha M, et al; ASTER Trial investigators. First pass effect with contact aspiration and stent retrievers in the Aspiration versus Stent Retriever (ASTER) trial. *J Neurointerv Surg* 2019 Aug 30. pii: neurintsurg-2019-015215.
19. Zaidat OO, Castonguay AC, Linfante I, Gupta R, Martin CO, Holloway WE, et al . First Pass Effect: A New Measure for Stroke Thrombectomy Devices. *Stroke* 2018;49:660-666.
20. Samaniego EA, Dabus G, Linfante I. Stenting in the treatment of acute ischemic stroke: literature review. *Front Neurol* 2011;9:2:76.
21. Hsieh KL, Chuang KI, Weng HH, Cheng SJ, Chiang Y, Chen CY. First-Line A Direct Aspiration First-Pass Technique vs. First-Line Stent Retriever for Acute Ischemic Stroke Therapy: A Meta-Analysis. *Front Neurol* 2018 Sep 25;9:801.

The Investigation of Caregiving Burden and Life Quality of Caregivers Who Care for Cancered Patients

Kanserli Hastalara Bakım Veren Bireylerin Bakım Yükü, Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi

Sibel CEYLAN GÜR¹, Fatma ERSİN²

¹ Provincial Health Directorate Mehmet Akif Inan Training Research Hospital, Sanliurfa, TURKEY

² Harran University Faculty of Health Sciences, Department of Public Health Nursing, Sanliurfa, TURKEY

Abstract

Background: Caring for cancer patients affects both the care burden and quality of life of the caregivers. This study was conducted to determine the care load, quality of life of caregivers who care for cancer patients and the influencing factors.

Materials and Methods: This descriptive research which used the Questionnaire Form, Caregiver Quality of Life Index-Cancer Scale and Zarit Caregiver Burden Scale.160 caregivers who agreed to participate in the study composed the sample. In the analysis of the data, descriptive statistics (number, percentage, mean), Independent Samples t test, Kruskal Wallis test, Mann Whitney U test were used.

Results: The mean total burden interview scale score of caregivers was 32.65±15.14 and the mean total caregiver quality of life index-cancer scalescore was 78.75±16.31. It was found that there was a statistically significant difference between the mean total caregiver burden scores according to gender and marital status (p<0.05). There were statistically significant differences between the mean total caregiver burden scores according to the negative affection status of health during caregiving and the mean total life quality scores according to the income status (p<0.05).

Conclusions: It was determined that the individuals providing care had a mild level of care burden and their quality of life was not at the desired level. For this reason, it may be suggested to carry out the care burden at the desired level and to conduct interventional nursing studies to improve the quality of life.

Key Words: Cancer, Care burden, Quality of life, Nursing.

Öz.

Amaç: Kanserli hastaya bakım vermek, bakım vericilerin hem bakım yüklerini hem de yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu çalışma, kanser hastalarına bakım verenlerin bakım yükü, yaşam kalitesi ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Materyal ve Metod: Tanımlayıcı tipte olan çalışmada, Anket Formu, Kanserli Hastalara Bakım Verenlerde Yaşam Kalitesi Ölçeği ve Zarit Bakım Verme Yükü Ölçeği kullanılmıştır. Çalışmanın örneklemini 160 bakım veren oluşturmuştur. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama), bağımsız gruplarda t testi, Kruskal Wallis testi, Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Bulgular: Bakım veren bireylerin bakım verme yükü ölçeği toplam puan ortalamaları 32.65 ± 15.14, yaşam kalitesi ölçeği toplam puan ortalamaları ise 78.75 ± 16.31'dir. Hasta bireylerin cinsiyet ve medeni durumuna göre bakım verme yükü toplam puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.05). Bakım verirken sağlığın olumsuz etkilenme durumuna göre bakım verme yükü toplam puan ortalamaları ve gelir durumuna göre yaşam kalitesi toplam puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.05).

Sonuç: Çalışmada bakım veren bireylerin hafif düzeyde bakım yükünün olduğu ve yaşam kalitesinin istenen düzeyde olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle bakım yükünün istendik düzeyde devam etmesi ve yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik girişimsel hemşirelik çalışmalarının yapılması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Kanser, Bakım yükü, Yaşam kalitesi, Hemşirelik

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Fatma ERSİN

Harran University Faculty of Health Sciences, Department of Public Health Nursing, Sanliurfa, TURKEY

E-mail: fatmaersin1@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 05.01.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 15.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.854215

This article is derived from the master thesis of Sibel CEYLAN GÜR. In addition, it was presented as a oral presentation (abstract) in the 1st International 2nd National Public Health Nursing Congress.

Introduction

In developed and developing countries, cancer is an important public health problem which has a dramatically increasing incidence. It is the second most common cause of death after heart diseases in Turkey and in the World (1). The rapidly increasing number of cancer cases, the development of diagnosis and treatment methods, and the prolongation of the lifespan of patients cause the family members to have a primary role in care process and patients to take more responsibility in care (2,3). Therefore, care burden of caregivers increases while their life quality decreases because cancer can affect the psychological health, economic, physical and social status of the family members who care with the patient negatively due to disease process, problems related to the treatment, and high cost (4).

In the studies, it was stated that there are many factors that affect the care burden and life quality of individuals who provide care for cancer patients (5-7). Orak and Sezgin (7) found that the education level, gender and duration of caregiving which are among the factors affecting the care burden of individuals providing care to the patients with cancer (7). In another study, it was stated that caregivers with low education level had more emotional distress, their lives were affected more and their health burdens were worse compared to caregivers with their higher education level (5). In the study of Karabuğa and Pınar, the gender of the caregiver, the gender of the patient, the presence of other caregivers in the family, economical status, old age and inability to fulfill their responsibilities, severe deterioration in physical health due to providing long-term care, anxiety, depression were found as the reasons affecting the quality of life in the family members providing care for the patient (6). In the studies, it was found that caregivers who have difficulties in fulfilling their responsibilities and who do not receive support from other family members have decreased life quality (4,5,8,9). Nursing services play an important role in reducing the burden of care and improving the quality of life of individuals providing care for cancer patients. While patients and their caregivers struggle with a difficult disease, the need for nurses increases (10). In a study conducted by Aktaş et al. (11) it was suggested that it is very important that nurses are in cooperation with the family members providing care and benefit from their support and it is also important that nurses provide consultancy about the time and place of the guidance and assistance services the caregiver needs. It is also beneficial that nurses provide feedback to caregiving family members that their feelings are normal and they do their best, divide the problems experiencing by caregiving family members into resolvable parts and help them to identify the resources and appropriate options (11).

In conclusion, although there are studies on the care burden of individuals providing care for cancer patients in the

world and in Turkey (3,12,13-16), there were limited number of studies towards life quality (6,8,17,18) at the time of the study. Therefore, this study was carried out to determine care burden, quality of life of caregiving family members and the affecting factors.

Materials and Methods

Research design and sampling

It is a descriptive study. The study was conducted between October 2016 - April 2017 with the individuals caring for cancer patients who were treated in the a hospital. The universe of the study consisted of 202 caregivers. The sampling method was not used in the study and it was aimed to reach the whole universe, but 160 caregivers who agreed to participate in the study composed the sample.

Data collection tools

Caregiver identification form: It was prepared by the researchers in order to determine the demographic and care related characteristics of participants. It consists of 18 questions.

The caregiver quality of life index-cancer (CQOLC) scale:

The Caregiver Quality of Life Index-Cancer was developed by Weitzner et al. (16) in 1999 and measures the quality of life of caregivers for cancer patients. Its Turkish validity and reliability study was conducted by Karabuğa and Pınar in 2013 (6). It is a 5 point Likert-type assessment and each item is scored from 0 to 4 (0 = none, 1 = low, 2 = a little, 3 = high, 4 = very high). The raw score for each sub-scale is multiplied by 35 to 14, divided by the number of expressions answered and the score of the sub-dimensions is determined. The score on the whole scale is calculated by summing the scores for the answers given to the 4 sub-dimensions and the answers given to the 8 expressions, in other words it is calculated by summing the scores of the answers given to all expressions in the scale multiplied by 35 and divided by the number of expressions. With this scoring method, the score of the each sub-scale and scale varies between 0 and 140. A higher score indicates a better quality of life (6,16). The Cronbach's alpha value of the scale is 0.88 (6). In this study, Cronbach's alpha value was found to be .90 for the quality of life scale.

Burden interview: It was developed by Zarit, Reever and Bach-Peterson in 1980 and identifies the difficulties experienced by caregivers (17). The Turkish validity and reliability study was conducted by İnci and Erdem in 2006 and consists of 22 statements determined the effect of caregiving on caregivers lives (physical, mental and social well-being) (18). It is a 5-point Likert-type scale, each item is scored from 0 to 4, "never", "rarely", "sometimes", "often", "always". A minimum score can be obtained from the scale is 0 while maximum score is 88. The score intervals are determined as 0 – 20 points: no care burden, 21–40 points: low care burden, 41 - 60 points: moderate care burden, and 61-88 points: high care burden.

The items in the scale are generally for social and emotional fields, and a higher score indicates that the problems experienced are bigger. The Cronbach's alpha value of the scale is 0.83 (18). In our study, the Cronbach's alpha value of the burden interview was found to be 0.88.

Variables of the study

The dependent variables are the mean scores on the caregiver quality of life index-cancer scale and the scores on the burden interview. The independent variables are socio demographic characteristics and care-related characteristics.

Collecting data

The data were collected by face to face method. The data collection process was carried out in chemotherapy and oncology clinics. A quiet environment was created for the interview. The interview took an average of 20-25 minutes.

Ethical Approval

The required ethics committee approval was obtained from the ethics Committee of Harran University (Date: 07 September 2016, No: 74059997.050.01.04-161), the permission was obtained from the institution where the study was conducted, and the informed consents were obtained from the individuals providing care for the cancer patient who agreed to participate in the study.

Statistical analysis

Statistical package for social sciences (SPSS) 16.0 package program was used to evaluate the data. Descriptive statistics (number, percentage, mean), Independents Samples t Test, Kruskal-Wallis Test, Mann Whitney U test were used for data analysis.

Results

The mean age of the caregiving individuals was 34.78 ± 1.25 years and 52.5% of them were male, 66.9% of them were married, 20.0% of them were university graduates, 47.5% of them had incomes lower than their expenses and 60.0% of them were not employed (Table 1).

According to their their statements, 60.0% of the caregivers had difficulties in working life; 21.8% of them had previously provided care for another patient; 89.4% of them gave care because of family commitments/family bonds. The mean duration of caregiving was 2.35 ± 2.16 (1-12) years and 58.1% of them stated that there was another individual helping them during care. 98.1% of the caregivers were family members; 61.2% of them were affected negatively in terms of health; 43.1% of them had a deterioration in their mental health status; 95.6% of them fulfilled their responsibilities; 40.0% of them had difficulties in working life. It was found that 92.5% of them did not receive training about caregiving and 75.0% of those received training from health workers.

The mean score of the caregivers on the whole Burden Interview was 32.65 ± 15.14 and their mean score on the whole CQOLC was 78.75 ± 16.31 (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of caregivers (n = 160)

Variables	n	%
Age		
Under 45 years	126	78.8
45 years old	34	21.3
Gender		
Woman	76	47.5
Male	84	52.5
Marital status		
Themarried	107	66.9
Single	53	33.1
Education status		
Illiterate	24	15.0
Literate	6	3.8
Primary school	30	18.8
Middle school	22	13.8
High school	46	28.8
Üniversity	32	20.0
Income status		
Income less than expense	76	47.5
Income expense equal	69	43.1
Income more than expense drum	15	9.4
Employment Status		
Employe	63	39.4
Unemploye	97	60.6
Total	160	100.00

Table 2. Burden interview and caregiver quality of life index-cancer scale score averages

Scales	$\bar{X} \pm SD$	Min-Max Points
Burden Interview		
Total score	32.65 ± 15.14	5.00-83.00
Caregiver Quality of Life Index-CancerScale		
Load	68.77 ± 28.12	10.50-140.00
Discomfort	93.96 ± 29.12	0.00-140.00
Positive adaptation	83.59 ± 29.48	0.00-140.00
Financial troubles	74.22 ± 40.61	0.00-140.00
Total Score	78.75 ± 16.31	42.00-122.00

There was no significant difference between the mean scores of the caregiving individuals on the whole Burden Interview ($t = -.928$, $p = .355$) and the whole CQOLC ($t = .717$, $p = .475$) according to gender. While there was no statistically significant difference between the mean scores of the whole Burden Interview according to education level ($K-W = 2.426$, $p = .788$), a statistically significant difference was found between the mean scores on the financial difficulty subscale of the CQOLC ($K-W = 15.290$, $p = .009$). There was no significant difference between the mean scores on the whole Burden Interview while there was a significant difference between the mean scores on the whole CQOLC scale according to income status ($K-W = 4.180$, $p = .124$), ($K-W = 7.632$, $p = .022$) (Table 3).

Discussion

Cancer is an important public health problem. This problem can be solved by a multi-step and very complex process (19).

Table 3. Comparison of the mean scores on the burden interview and the caregiver quality of life index-cancer scale according to some characteristics of caregivers.

Variables	Scales					
	Burden Interview $\bar{X}\pm SD$	Caregiver Quality of Life Index-Cancer Scale				
		Burden $\bar{X}\pm SD$	Disruptiveness $\bar{X}\pm SD$	Positive adaptation $\bar{X}\pm SD$	Financial concern $\bar{X}\pm SD$	Total $\bar{X}\pm SD$
Age						
Under 45	33.10±15.21	66.77±28.25	92.73±29.83	86.19±27.93	72.59±40.76	77.93±16.67
45 years old	31.00±14.98	79.88±30.02	98.52±26.27	73.97±33.36	80.29±40.08	81.76±14.73
Statistical value	t= -.717 p=.474	t= -2.549 p=.012	t= -1.029 p=.305	t= 2.169 p=.032	t= -.981 p=.328	t= -1.216 p=.226
Gender						
Woman	31.48 ± 14.66	66.80 ± 31.80	96.77 ± 29.91	16.69 ± 6.08	79.67 ± 40.65	17.18 ± 5.29
Male	33.71 ± 15.58	68.75 ± 26.66	91.42 ± 28.33	16.73±5.76	69.30 ± 40.18	17.26 ± 17.26
Statistical value	t= -.928 p=.355	t= .011 p=.991	t= 1.161 p=.247	t= .453 p=.965	t= 1.620 p=.107	t= .717 p=.475
Marital status						
Themarried	32.76 ± 15.45	20.42 ± 8.28	18.77 ± 5.83	15.94 ± 6.04	6.53 ± 3.52	17.40 ± 4.51
Single	32.43 ± 14.63	18,07 ±8.24	18.83 ± 5.85	18.28 ± 5.30	6.01 ± 3.39	16.86 ± 5.66
Statistical value	t= -.130 p=.897	t= 1.694 p=.092	t= -.056 p=.956	t= -2.396 p=.018	t= .878 p=.381	t= .367 p=.714
Education status						
Illiterate	35.25 ± 15.91	72.91 ± 33.13	93.33 ± 25.56	81.66 ± 35.83	5.29 ± 4.02	15.75 ± 4.31
Read and writed	33.83 ± 15.96	71.75 ± 26.72	91.66 ± 21.36	71.66 ± 2 7.14	7.66 ± 3.88	18.33 ± 4.36
Primary school	31.66 ± 16.22	75.13 ± 31.73	98.00 ± 30.92	74.83 ± 35.97	7.46 ± 3.43	17.80 ± 5.41
Middle school	35.00 ± 18.57	65.54 ± 28.64	95.45 ± 30.11	86.59 ± 28.92	6.27 ± 2.93	17.90 ± 4.55
High school	31.04 ± 11.90	65.43 ± 26.16	94.23 ± 29.90	91.84 ± 20.58	5.23 ± 3.22	18.06 ± 4.83
University	32.12 ± 15.73	66.17 ± 29.07	89.68 ± 30.79	81.56 ± 27.92	7.56 ± 3.16	15.90 ± 5.11
Statistical value	K-W=2.426 p=.788	K-W=2.235 p=.816	K-W=1.696 p=.889	K-W=6.726 p=.242	K-W=15.290 p=.009	K-W=2.693 p=.747
Income status						
Income less than expense	35.13 ± 13.97	18.48 ± 7.75	17.94 ± 5.32	17.21 ± 5.87	5.19 ± 3.55	16.15 ± 4.73
Income expense equal	30.52 ± 15.98	21.05 ± 8.80	19.46 ± 6.23	16.00 ± 5.90	7.59 ± 3.04	18.36 ± 4.70
Income more than expense drum	29.93 ± 15.98	19.06 ± 8.37	20.00 ± 6.08	17.53 ± 6.03	6.60 ± 3.18	17.40 ± 5.82
Statistical value	K-W=4,180 p=.124	K-W=2.845 p=.241	K-W=4.514 p=.105	K-W=1.555 p=.460	K-W=16.502 p=.000	K-W=7.632 p=.022
Employment status						
Employe	32.30 ± 14.68	21.01 ± 7.40	18.42 ± 5.97	15.98 ± 5.56	6.68 ± 3.23	18.30 ± 4.41
Unemploye	32.88 ± 15.51	18.76 ± 8.97	19.03 ± 5.74	17.19 ± 6.08	6.15 ± 3.63	16.52 ± 5.11
Statistical value	t= -.238 p=.812	t= 1.683 p=.094	t= -.638 p=.525	t= -1.272 p=.205	t= .937 p=.350	t= 1.039 p=.300
Maintenance time						
1 year - 2 year	31.73 ± 16,04	19.65 ± 8.58	19.04 ± 6.12	16.83 ± 6.00	6.45 ± 3.56	16.95 ± 4.89
3 year - 4 year	32.66 ± 12,27	19.25 ± 7.26	18.50 ± 5.11	18.00 ± 5.35	6.12 ± 3.63	17.50 ± 5.25
5 years and up	37.40 ± 12.56	20.04 ± 8.32	17.81 ± 4.98	14.72 ± 5.64	6.13 ± 2.96	18.31 ± 4.65
Statistical value	K-W=3.638 p=.162	K-W=0.414 p=.813	K-W=2.278 p=.320	K-W=3.661 p=.160	K-W=0.407 p=.816	K-W=1.288 p=.525
Negatively affected health						
Yes	35.02 ± 15.07	66.11 ± 27.37	89.20 ± 29.59	81.50 ± 27.62	71.28 ± 39.69	16.73 ± 4.85
No	28.71 ± 14.55	73.20 ± 31.57	1.01 ± 26.72	87.08 ± 32.30	79.13 ± 41.98	18.05 ± 4.93
Statistical value	t=2.594 p=.010	t=-1.497 p=.136	t=-2.727 p=.007	t=-1.161 p=.247	t=-1.186 p=.237	t=-1.654 p=.100

In this study, it was found that the caregivers had a low caregiving burden. In a similar way, the studies reported that the caregivers had a low caregiving burden (7, 20). Contrarily, there are also studies which determined that the caregiving burden of the caregivers was high (21,22). Low caregiving burden of the caregivers in our study can be explained by the fact that more than half of the caregivers received support from other individuals during caregiving. In the study, the caregiving burden of the caregivers aged 45 years and younger was higher while no significant relationship was found between age and quality of life. Lim et al. (23) reported that age did not have an effect on quality of life. In the literature, it was found that there was no significant difference between age groups in terms of caregiving burden (7,21,24,25). Cain and Wicks (26) and Takata et al. (27) found that the caregivers who were younger than 55 years experienced exhaustion more. Similar to this study, Tel et al. (28) found that the caregiving burden of the individuals under the age of 45 was high. In our study, we expected that the caregiving burden of caregivers under the age of 45 would be high.

No significant relationship was found between the educational status and caregiving burden of caregivers. Iconomou et al. (5) stated that caregiving burden increases as the level of education decreases. In contrast to this study, Orak ve Sezgin (7) found a significant relationship between education and caregiving burden. In the study, high caregiving burdens of the caregivers with low education level may be an indication that awareness about caregiving is not sufficient.

In this study, it was found that the income levels and employment status of the patients' relatives did not affect the caregiving burden. In other studies, it was similarly stated that care burden of caregivers is not affected by income (7,20,21). In the study of Şahin et al. (29) no significant relationship was found between the employment status and caregiving burden of the caregivers. The results of the study were found to be consistent with the literature. While no difference was found between the caregiving burden of the caregivers according to the duration of caregiving, it was determined that the caregiving burden increased with the prolongation of the duration of caregiving. In other studies, it was stated that the caregiving burden increases as the duration of caregiving is prolonged (7,28,30)

In the study, the caregiving burden of the caregivers aged 45 years and younger was low. A study reported that the age of the caregivers affected their quality of life (39). Similar to our study, Tel et al. (28) found that the quality of life of the individuals aged under 45 years was low. In this study, the low life quality of the caregivers under 45 years is an expected result and can be explained by the high caregiving burden of them.

In the study, it was determined that the gender of the caregivers did not affect their quality of life. In contrast, other studies in the literature stated that gender affects life quality (39). Our findings may be as a result of the close numbers of male and female caregivers.

We found that the educational status of the caregivers did not affect the quality of life. Lim et al. (24) reported that educational status does not affect the quality of life. However, other study stated that the quality of life of caregivers is affected by their educational status (6) The results of this study may suggest that the caregivers had similar levels of awareness because they did not receive any professional support.

In this study, it was found that the duration of caregiving did not affect the quality of life; as the caregiving time was prolonged, the quality of life improved. In the literature, the quality of life of caregivers is adversely affected due to their statements. In other studies, it was found that caregiving burden negatively affected the health of caregivers such as mental depression, anxiety, and deterioration in physical health (5,6,31-36). In the literature, this situation was explained by physical wear of individuals who giving care for cancer patients, compromising in terms of personal life, diminishing social relations, adversely affected family interactions and financial difficulties (37). Therefore, the findings of our study are consistent with the literature.

Not only the caregiving burden of individuals providing care for cancer patients is affected but also their quality of life is also affected (32). In this study, more than half of the caregivers stated that they received support from other family members about caregiving, and almost all of them stated that they undertook caregiving because there was no one to take care of the patient. Atagün et al (38). reported that caregiving responsibility is generally undertaken by first-degree relatives of patients. In another study, it was reported that 71.7% of the caregivers shared the caregiving process with someone and the quality of life of the caregivers was higher when they shared the caregiving responsibility with other (32). We also determined that the quality of life of the caregivers was not at the desired level. Similarly, other researchers stated that the quality of life of the individuals providing care for patients decreased (16). This finding can be explained by the fact that the health of more than half of the caregivers stated that their health was negatively affected while almost all caregivers defined caregiving as a family responsibility.

In our study, it was found that age did not affect the quality of life of the caregivers and the quality of life of the caregivers aged 45 years and younger was low. A study reported that the age of the caregivers affected their quality of life (39). Similar to our study, Tel et al. (28) found that the quality of life of the individuals aged under 45 years was low. In this study, the low life quality of the caregivers under 45 years is an expected result and can be explained by the high caregiving burden of them.

In the study, it was determined that the gender of the caregivers did not affect their quality of life. In contrast, other studies in the literature stated that gender affects life quality (39). Our findings may be as a result of the close numbers of male and female caregivers.

longer duration of care period and this effect is also negatively reflected in the care given to the patient (9,28). The increase in the quality of life as a result of the prolonged duration of caregiving suggests that they accepted the current situation and adapt their lives for this situation. In addition, the existence of individuals providing support to caregivers may have had a positive impact on their quality of life.

Conclusions

In the study, it was found that the caregivers had a low level of care burden and their life quality was not at the desired level. In the study, it was found that the caregivers had a low level of care burden and their life quality was not at the desired level. It was also found that the care burden of caregiving individuals was affected by their negative perceptions about their health while income status affected life quality.

In line with these results, it can be recommended to disseminate education programs which are conducted by health professionals to raise awareness for increasing the quality of life and reducing the burden of care, and to conduct nursing studies to determine the general health status of caregivers.

Ethical Approval: The required ethics committee approval was obtained from the ethics Committee of Harran University (Date: 07 September 2016, No: 7405997.050.01.04-161), the permission was obtained from the institution where the study was conducted, and the informed consents were obtained from the individuals providing care for the cancer patient who agreed to participate in the study.

Author Contributions:

Concept: S.C.G., F.E.

Literature Review: S.C.G., F.E.

Design : S.C.G., F.E.

Data acquisition: S.C.G., F.E.

Analysis and interpretation: S.C.G., F.E.

Writing manuscript: S.C.G., F.E.

Critical revision of manuscript: S.C.G., F.E.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support was received.

References

1. Çivi S, Kutlu R, Çelik HH. Depression status and the factors affecting the quality of life in the relatives of the patients with cancer. *Gulhane Med J.* 2011;53(4):248-53.
2. Kitrungrrote L, Cohen MZ. Quality of life of family caregivers of patients with cancer: a literature review. *Oncol Nurs Forum.* 2006;33(3):625-32.
3. Lambert S, Girgis A, Lecathelinais C, Stacey F. Walking a mile in their shoes: anxiety and depression among partners and caregivers of cancer survivors at 6 and 12 months post-diagnosis. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):75-85.
4. Given B, Wyatt G, Given C, Gift A, Sherwood P, Devoss D, Rahbar M. Burden and depression among caregivers of patients with cancer at the end of life. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(6):1105-17.
5. Iconomou G, Vagenakis AG, Kalofonos, HP. The informational needs, satisfaction with communication, and psychological status of primary caregivers of cancer patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2001;9(8):591-6.
6. Karabuga H, Pınar R. Reliability and validity of Turkish version of the caregiver quality of life index cancer scale. *APJCP.* 2013;14:4017-21.
7. Orak OS, Sezgin S. Kanser hastasına bakım veren aile bireylerinin bakım verme yüklerinin belirlenmesi. *Psikiyatri Hemşireliği Dergisi.* 2015;6(1):33-39.
8. Türkoğlu N, Kiliç D. Effects of care burdens of caregivers of cancer patients on their quality of life. *APJCP.* 2012;13(8):4141-45.
9. Erdoğan Z, Yavuz DE. Kanserli hastaların bakım vericilerinde yaşam kalitesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2014;23(4):726-736.
10. Çavuş D: Kanser hastalarının hemşireler tarafından verilen taburculuk eğitimine ilişkin değerlendirmelerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2008.
11. Aktaş E, Barış N, Hidiroğlu S, Save D. Kemoterapi alan hastaların yakınlarının deneyimleri: niteliksel bir çalışma. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi.* 2012;28(2):63-78.
12. Özdemir FK, Şahin ZA, Küçük D. Kanserli çocuğu olan anelerin bakım verme yüklerinin belirlenmesi. *Yeni Tıp Dergisi.* 2009;26:153-58.
13. Miedema B, Easley J, Fortin P, Hamilton R, Mathews M. The economic impact on families when a child is diagnosed with cancer. *Curr Oncol.* 2008;15(4):173-78.
14. O'hara RE, Hull JG, Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Li Z, Ahles TA. Impact on care giver burden of a patient focused palliative care intervention for patients with advanced cancer. *Palliat Support Care.* 2010;8(4):395-404.
15. Bevans MF, Sternberg EM. Care giver burden, stress, and heal the effects among family care givers of adult cancer patients. *JAMA.* 2012;307(4):398-403.
16. Weitzner MA, Jacobsen PB, Wagner H, Friedland J, Cox C. The caregiver quality of life index-cancer (CQOLC) scale: development and validation of an instrument to measure quality of life of the family caregiver of patients with cancer. *Qual Life Res.* 1990;8:55-63.
17. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist.* 1980;20(6):649-655.
18. Erdem M. Bakım verme yükü ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi.* 2008;11(4):85-95.
19. Baykara O. Kanser tedavisinde güncel yöntemler. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;5(3):158-159.
20. Koç Z, Sağlam Z, Çınarlı T. Kanser tanısı almış olan bireyler bakım veren hasta yakınlarının bakım verme yükü ile etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2016;1(1):99-116.
21. Şahin ZA, Polat H, Ergüney S. Kemoterapi alan hastalara bakım verenlerin bakım verme yüklerinin belirlenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi.* 2009;12(2):1-8.
22. Palos GA, Mendoza TR, Liao KP, Anderson KO, Garcia-

- Gonzalez A, Hahn K, Nazario A, Ramondetta Lois M, Valero V, Lynch GR, Jibaja-Weiss ML, Cleeland CS. Caregiver symptom burden: the risk of caring for an underserved patient with advanced cancer. *Cancer*. 2010;19:1-10.
23. Lim H, Tan J, Chua J, Yoong R, Lim S, Kua E, Mahendran R. Quality of life of family caregivers of cancer patients in Singapore and globally. *Singapore Med*. 2017;58(5):258-261.
24. Sarıtaş SÇ, Bayır K, Sarıtaş S, Ucuza M. (Caregivers of patients undergoing liver transplantation determination the burden of care. *Yıldırım Beyazıt University Journal of Nursing*. 2014;2(1):17-25.
25. Malak AT, Dicle A. Beyin tümörlü hastalarda bakım verenlerin yükü ve etkileyen faktörler. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2008;18(2):118-121.
26. Cain CJ, Wicks MN. Caregiver attributes as correlates of burden in family caregivers coping with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Family Nursing*. 2000;6:46-68.
27. Takata S, Washio M, Moriwaki A, Tsuda T, Nakayama H, Iwanaga T, Aizawa H, Arai Y, Nakanishi Y, Inoue, H. (2008). Burden among caregivers of patients with chronic obstructive pulmonary disease with long-term oxygen therapy. *Int Med J*. 2008;15:53-7.
28. Tel D, Demirkol D, Kara S, Aydın D. KOAH'lı hastaların bakım vericilerinde bakım yükü ve yaşam kalitesi. *Türk Toksikoloji Dergisi*. 2012;13(3):87-92.
29. Şahin ZA, Ergüney E. Determining reactions and anger expressions of family members giving care for receiving chemotherapy. *Chemo Open Access*. 2015;4:1-6.
30. Özdemir Ü, Taşçı S, Kartın P, Çürük GN, Nemli A, Karaca H. Kemoterapi alan bireylerin fonksiyonel durumu ve bakım verenlerin yükü. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2017;4(1):49-61.
31. Yıldız E, Dedeli Ö, Pakyüz SÇ. Evaluation of care burden and quality of life among family caregivers of patients with cancer. *Journal of Education and Research in Nursing*. 2016;13(3):216-225.
32. Fridriksdottir N, Savarsdottir D, Halfdanardottir S, Jonsdottir A, Magnúsdottir H, Olafsdottir KL, Guðmundsdóttir G, Gunnarsdóttir S. Family members of cancer patients: needs, quality of life and symptoms of anxiety and depression. *Acta Oncol*. 2001;50:252-58.
33. Chang EW, Tsai YY, Chang TW, Tsao CJ. Quality of sleep and quality of life in caregivers of breast cancer patient. *Psychooncology*. 2007;16(10):950-955.
34. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Galanos A, Vlahos L. Caregivers of advanced cancer patients: feelings of hopelessness and depression. *Cancer Nurs*. 2007;30(5):412-18.
35. Bostancı N, Duruhan Ö, Eyüboğlu Ö, Sezgin Ö, Güvenir Ö. Kanserli çocuğun bakım verenlerinde yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete düzeyleri. *Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi*. 2007;15(60):165-172.
36. Dökmen ZY. Yakınlarına bakım verenlerin ruh sağlıkları ile sosyal destek algıları arasındaki ilişkiler. *Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2012;3(1):3-38.
37. Yeşil T, Uslusoy E, Korkmaz M. Kronik hastalığı olanlara bakım verenlerin bakım yükü ve yaşam kalitesinin incelenmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;5(4):54-66.
38. Atagün Mİ, Balaban ÖD, Atagün Z, Elagöz M, Özpolat AY. Kronik hastalıklarda bakım veren yükü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2011;3:513-552.
39. Dumont S, Turgeon J, Allard P, Gagnon P, Charbonneau C, Vezina L. Caring for a loved one with advanced cancer: determinants of psychological distress in family caregivers. *J Palliat Med*. 2006;9:912-21.

Cellular Imaging Analysis of MTT Assay Based on Tetrazolium Reduction

Tetrazolyum İndirgemesine Dayalı MTT Testinin Hücresel Görsel Analizleri

Mustafa Ünal BOYRAZ¹, Bestoon SHEKHANY², Faruk SÜZERGÖZ¹¹Harran University Veterinary Faculty Department of Histology and Embryology, Şanlıurfa, TURKEY²Harran University Science and Art Faculty, Department of Biology, Şanlıurfa, TURKEY

Abstract

Background: MTT assay is a colorimetric test to evaluate cell metabolic activity of living cells via reduction of the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide to insoluble formazan crystals by mitochondrial activities. The reduction of the tetrazolium dye is thought to occur by NADPH-dependent oxidoreductase enzymes in the cell cytosol. The MTT test is used to measure the cytotoxicity or cytostatic activity of generally plant and chemical compounds and toxic materials. In this study, it was aimed to monitor the uniformity of formazan formation at equal time intervals by visualizing the reduction of tetrazolium salts in cells.

Materials and Methods: In the study, K562 cells were used to observe the reduction of tetrazolium salts to MTT formazan crystals in cells. K562 cells were seeded in culture plate under sterile conditions. After adding 10 µL of 5 mg/mL MTT solution to the culture plate, the cells were incubated for 4 h at 37 °C in a humidified environment with 5% CO₂. During the culture process, the cells were imaged at 15 minute-intervals for 4 hours.

Results: The behavior of viable and non-viable cells against MTT and the process of converting MTT to MTT formazan crystal by living cells were clearly monitored.

Conclusions: Visual analysis of MTT reduction directly from the incubator with image recordings at equal time intervals showed the perfect homogeneity of MTT degradation of the cells over time. With our study, we can state that the MTT test is an ideal test method for cytotoxicity research.

Key Words: MTT assay, Tetrazolium salts, Formazan crystals, Reduction.

ÖZ.

Amaç: MTT testi, 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolyum bromürün, mitokondriyal aktivitelerle çözünmeyen formazan kristallerine indirgenmesi yoluyla canlı hücrelerin hücre metabolik aktivitesini değerlendirmek amacıyla kullanılan kolorimetrik bir testtir. Tetrazolyum boya indirgenmesinin, hücre sitozolünde NADPH'ye bağımlı oksidoredüktaz enzimleri tarafından meydana getirildiği düşünülmektedir. MTT testi genellikle bitkisel ve kimyasal kökenli bileşiklerin ve toksik materyallerin sitotoksitesini veya sitostatik aktivitesini ölçmek için kullanılmaktadır. Çalışmada, hücrelerde tetrazolyum tuzlarının indirgenmesinin görselleştirilerek, eşit zaman aralıklarında formazan oluşumunun birörnekliliğinin izlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmada, tetrazolyum tuzlarının hücrelerde MTT formazan kristallerine indirgenmesini gözlemlemek amacıyla K562 hücreleri kullanıldı. K562 hücreleri, steril şartlarda kültür plağına ekildi. Kültür plağına 10 µL 5 mg/mL MTT solüsyonu ekledikten sonra hücreler %5 CO₂'li nemli ortamda 37° C'de 4 saat inkübe edildi. Kültür işlemi sırasında hücreler, 15 dakika aralıklarla 4 saat süreyle görüntüldü.

Bulgular: Canlı ve cansız hücrelerin MTT'ye karşı davranışları ve canlı hücreler tarafından MTT'nin MTT formazan kristallerine dönüştürülmesi süreci net bir şekilde görüntüldü.

Sonuç: Eşit zaman aralıklarında görüntü kayıtları ile direkt inkübatörden MTT indirgenmesinin görsel analizi, hücrelerin MTT degradasyonunun zaman içinde mükemmel homojenliğini gösterdi. Çalışmamızla, MTT testinin sitotoksitesine araştırmaları için ideal bir test yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: MTT testi, Tetrazolyum tuzları, Formazan kristalleri, İndirgeme.

Corresponding Author

Prof. Dr. Faruk SÜZERGÖZ

Harran University, Science and Art Faculty, Department of Biology, Osmanbey Campus, 63100, Şanlıurfa, TURKEY

E-mail: mustafayenercag@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 26.10.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 28.02.2021

DOI: 10.35440/hutfd.816390

Introduction

The idea of turning the tetrazolium ring into MTT formazan by breaking it by active mitochondria, and the impression of living cells with the resulting color change, was proposed by Mossman in 1983 (1). Tetrazolium is known as heterocyclic compounds containing nitrogen with four atoms in the tetrazole ring as an organic salt group. MTT, a water-soluble yellow tetrazolium dye, is reduced to purple colored formazan crystals by mitochondrial dehydrogenases, and these crystals are analyzed spectrophotometrically after dissolving in Dimethyl sulfoxide [DMSO (Sigma-Aldrich)] (2). It measures cell viability in terms of reducing activity as the enzymatic conversion of the tetrazolium compound to water-insoluble formazan crystals by dehydrogenases occurring in the mitochondria of living cells, although reducing agents and enzymes found in other organelles such as the endoplasmic reticulum are also included (3). While rapidly dividing cells exhibit a high rate of MTT reduction, cells with low metabolism slightly reduce MTT (4).

MTT method is a method frequently used in cell culture studies. *In vitro* cytotoxicity tests are measurement methods performed in cell culture in order to evaluate substances that have drug characteristics or whose toxic profile has been investigated and with these tests; it is possible to analyze a large number of substances in a short time (5). For years, tetrazolium salts have been used to measure oxidoreductase activity, subcellular localization of oxidoreductases, and detect super oxide radicals (6).

The tetrazolium / formazan method is used to assess the inhibition of dehydrogenase activity by anticancer chemotherapeutic drugs in excised tissue sections. As a vital *in situ* staining process, this phenomenon has also been used to identify viable colonies of mammalian cells in soft agar culture and to facilitate *in vitro* drug susceptibility analyzes with human tumor cell populations in primary culture (7).

Although the MTT assay is designed for use in eukaryotic cell lines, it has recently been applied for bacteria and fungi. As the mechanism of MTT reduction has been studied in detail, mostly considering eukaryotic cells, it has led to the generation of a wide variety of MTT based protocols for bacterial enzymatic activity assessment (8).

In the study, it was aimed to monitor the functioning of the MTT test on a cellular basis depending on the time-period and to determine whether the formation of formazan in the cells during the test showed a uniform increase in equal time intervals.

Materials and Methods

Cell line

K562 cells are of erythroleukemia type and are round and non-adherent cells. In culture, they exhibit much less clumping than most other suspension lines, possibly due to down regulation of some surface adhesion molecules.

Since our study was based on cell culture, ethics committee approval was not received.

Cytotoxicity induction

In order to monitor live and dead cells in the culture medium, etoposide, one of the chemotherapeutic agents known to have cytotoxic effects on cells, is added to the culture medium in dose 4 μ M (IC₅₀ of etoposide for K562 cells was 8.47 μ M) (9). In this way, it was possible to examine morphologically that living cells reduce the MTT dye to formazan crystals and that the non-living cells are unresponsive to the dye.

MTT assay

K562 cells were allowed to proliferate in Iscove's Modified Dulbecco's Medium [IMDM (Sigma-Aldrich)] containing 10% Fetal Calf Serum [FCS (Sigma-Aldrich)] in culture flask at 37 °C in a humid environment with 5% CO₂. After the cells started to float in culture medium in solitary groups, serial passages of the cells were continued with fresh medium changes. Before MTT analysis, the cells taken from the suspension culture were centrifuged, the supernatant was separated and the cells were transferred to the culture petri dish in the same medium at 10⁴ cells / mL Etoposide (Lastet®, Spain) was added to the culture medium at a dose of 200 μ g/mL to induce death in some cells after 48 h of culture period. At 72 h of culture, 5 mg/mL MTT (Sigma) solution was added to the culture medium in 10 μ l/mL dose and incubation was continued for 4 h.

Cell imaging

The petri dish in which K562 cells were planted was placed on the inverted microscope (Juli BR) in the incubator and the culture process of the cells was started. The imaging process of the cells was started after the addition of the MTT solution, and the recording of the images continued during the 4 h culture period. The conversion of MTT into formazan crystals by the cells in culture medium was visualized and recorded. The time-dependent image records are black and white, depending on the characteristics of the microscope used inside the incubator. At the end of the 4 h incubation period with MTT, the culture petri dish was viewed in another inverted microscope to emphasize the color properties of the formazan crystals and the images were recorded in digital environment.

e study was performed in cell culture using a standard cell line and no human material or experimental animal were used. Therefore, ethics committee approval is not required.

Results

In the study we examined and monitored the MTT reduction reaction of K562 cells on a cellular basis. The response of the cells to the MTT solution and the formation of MTT formazan crystals in the culture process were monitored in a time-dependent manner. After the addition of MTT solution to the culture medium, the cells were recorded in

the culture incubator at 15 minute-intervals and automatic digitally recorded.

K562 cells were monitored in the culture medium before the culture period, and their morphology was visualized before the culture process (Figure 1). When the images were examined, depending on the time period, MTT solution was increasingly converted into MTT formazan crystals in living cells, while no changes were observed in inanimate cells (Figure 2).

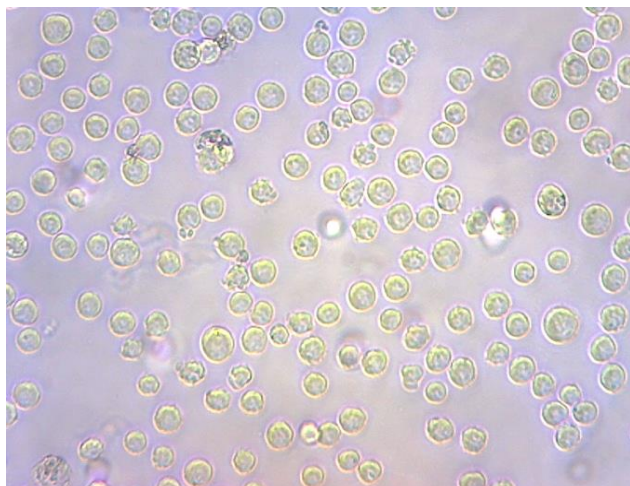


Fig. 1. Suspension culture image of K562 cells in culture flask before MTT test.

K562 cells grow as solitary cells in suspension culture, clustering of cells is observed in culture flask (mag. x100).

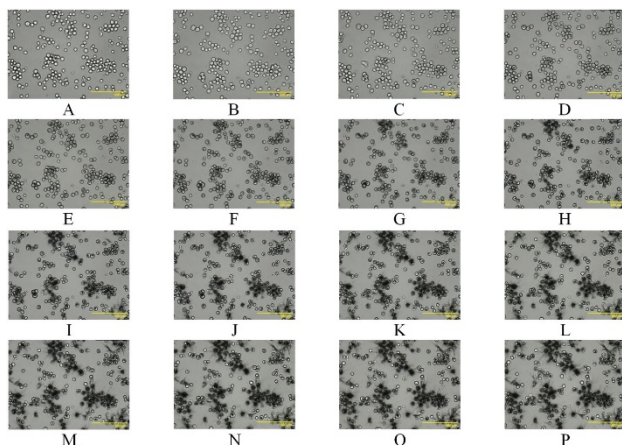


Fig. 2. The conversion of tetrazolium salt to MTT formazan in the culture process of K562 cells.

In order to visualize the MTT reduction of K562 cells, cells were imaged at 15 minute-intervals using the imaging system placed in the incubator. The capturing of the images started with the addition of MTT to the culture medium and continued throughout the 4 h incubation. During the culture process, the formation of MTT formazan crystals in the cells can be clearly observed (The magnification is shown as a scale on the images).

At the end of the incubation period with MTT, it was observed that purple colored formazan crystals were formed, and these crystals were located radially in the cell cytoplasm and partially spilled out of the cytoplasm of the cell (Figure 3).

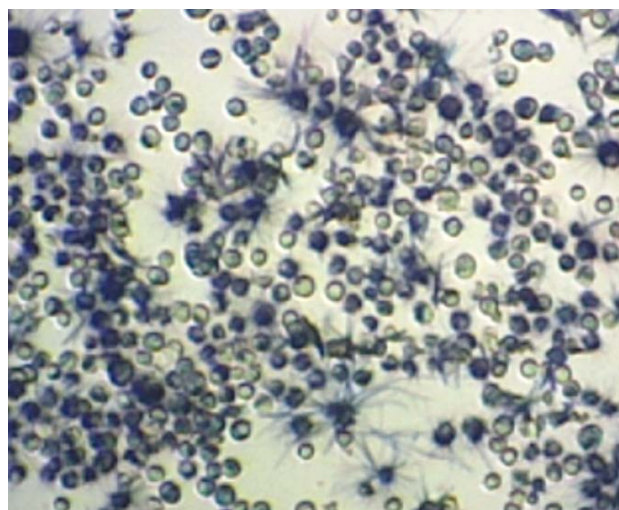


Fig. 3. Color imaging of MTT-formazan crystals formed in cells at the end of the culture process (mag. x100).

Discussion

MTT is one of the most widely used investigation method of *in vitro* cell viability, proliferation, cytotoxicity, and chemical and radiation sensitivity studies (10-15). The idea of visualizing MTT reduction on a cellular basis originated from the purpose of enlightening researchers on how to use visual analysis methods in extraordinary situations that they may encounter. In the study, MTT reduction was visualized step by step in a certain time period, and it was possible to analyze whether our method had worked effectively either during the application or at the end of the application.

In the first studies in this field, it has been shown that MTT is taken up into the cell by endocytosis and the decreased MTT formazan accumulates in the endosomal / lysosomal compartment. MTT formazan occurs in crystal form, coming out of the cell with a needle-like appearance (16). Some conditions that affect the conversion of MTT to MTT formazan may affect the accuracy of the results obtained from this test. Amyloid β peptide ($A\beta$), a peptide molecule, can inhibit cellular MTT degradation. The $A\beta$ peptide MTT significantly increases formazan exocytosis, resulting in inhibition of cellular MTT reduction (17).

When the MTT experiment is used to test the cytotoxic potential of methanol extracts of plants, interference may occur, resulting in false positive viability results. Some plant components may have reducing activity as dehydrogenase activity that converts the MTT compound into purple colored formazan. The use of the MTT assay in cytotoxicity tests is not suitable for some plant extracts and requires great care in studies with plants (18).

In a study conducted with *Neozygites parvispora*, this problem was tried to be overcome by using the colorimetric MTT method to determine the cell density while the hemocytometer was difficult to analyze due to the irregular cell shapes and sizes of this fungus. While underlining that the MTT method is an accurate and rapid method for

determining cell densities in small culture volumes, measurement of OD works well if cell shapes are regular, such as in yeasts, but is problematic due to the irregular cell shapes and sizes of *N. parvispora* (19).

In a study performed on 32D cells, a bone marrow-derived cell line, succinate, NADH and NADPH were used as substrates and subcellular localization where MTT reduction occurred was investigated. When succinate was used, it was observed that the MTT reduction activity was in the particle fractions of the cell and in the mitochondrial and light mitochondrial / lysosomal fractions, and when NADH and NADPH were used, increasing amounts of MTT reduction activity were associated with the soluble fractions of the cell and were less related to mitochondrial fractions. When examining the MTT reduction by mitochondrial fraction and the role of electron transport in MTT reduction, succinate-dependent mitochondrial MTT reduction was highly inhibited when respiratory chain inhibitors were used. Unlike succinate, NADPH-induced mitochondrial MTT reduction was observed to be unaffected by any of the respiratory inhibitors tested. Finally, it is underlined that most of the cellular depletion of MTT occurs extramitochondrially and in this event the pyridine nucleotide cofactors NADH and NADPH may play a role (20).

With our study, we believe that by performing a visual and time-dependent review of the MTT test, which is based on the MTT reduction reaction, it will help to shed light on the problems that may occur with the MTT test and help researchers better understand the events that occur in the MTT test.

The study was performed in cell culture using a standard cell line and no human material or experimental animal were used. Therefore, ethics committee approval is not required.

Ethical Approval: The study was performed in cell culture using a standard cell line and no human material or experimental animal were used. Therefore, ethics committee approval is not required.

Author Contributions:

Concept: M.Ü.B.; B.S.; F.S.

Literature Review: M.Ü.B.; B.S.; F.S.

Design : M.Ü.B.; B.S.; F.S.

Data acquisition: M.Ü.B.; B.S.; F.S.

Analysis and interpretation: M.Ü.B.; F.S.

Writing manuscript: M.Ü.B.; F.S.

Critical revision of manuscript: M.Ü.B.; F.S.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Mossman T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*, 1983; 65:55-63.
2. Korzeniewski C, Callewaert DM. An enzyme-release assay for natural cytotoxicity. *J Immunol Methods*, 1983; 64:313-20.

3. Lü L, Zhang L, Wai MS, Yew DT, Xu J. Exocytosis of MTT formazan could exacerbate cell injury. *Toxicol In Vitro*. 2012; 26(4):636-44.
4. Tockert JC, Blázquez-Castro A, Cañete M, Horobin RW, Villanueva A. MTT assay for cell viability: Intracellular localization of the formazan product is in lipid droplets. *Acta Histochem*. 2012; 114:785-96.
5. Tokur O, Aksoy A. In vitro sitotoksitate testleri, Harran Üniv Vet Fak Derg, 2017; 6 (1):112-8.
6. Bernas T, Dobrucki JW. The role of plasma membrane in bioreduction of two tetrazolium salts, MTT, and CTC. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2000; 380:108-16.
7. Scudiero DA, Shoemaker RH, Paull KD, Monks A, Tierney S, Nofziger TH, et al. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer research*. 1988; 48(17):4827-33.
8. Grela E, Kozłowska J, Grabowiecka A. Current methodology of MTT assay in bacteria—A review. *Acta histochemica*, 2018, 120.4:303-11.
9. Abzianidze V, Belyukov P, Zakharenkova S, Moiseeva N, Mejia J, Holder A, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Phaeosphaeride A Derivatives as Antitumor Agents. *Molecules*. 2018; 23:3043.
10. Tian H, Yu Z. Resveratrol induces apoptosis of leukemia cell line K562 by modulation of sphingosine kinase-1 pathway. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015; 8(3):2755.
11. Benov L. Effect of growth media on the MTT colorimetric assay in bacteria. *PLoS One*. 2019; 14(8):e0219713.
12. Abud MB, Louzada RN, Isaac DLC, Souza LG, Dos Reis RG, Lima EM, et al. In vivo and in vitro toxicity evaluation of liposome-encapsulated sirolimus. *Int J Retina Vitreous*. 2019; 5:35.
13. Nga NTH, Ngoc TTB, Trinh NTM, Thuoc TL, Thao DTP. Optimization and application of MTT assay in determining density of suspension cells. *Anal Biochem*. 2020; 610:113937.
14. Karakaş D, Ari F, Ulukaya E. The MTT viability assay yields strikingly false-positive viabilities although the cells are killed by some plant extracts. *Turk J Biol*. 2017; 41(6):919-25.
15. Maleki P, Sadeghi Z, Shahryar Rahpeyma S, Taheri M, Raheb J. MTT assay dataset of polyethylenimine coated graphene oxide nanosheets on breast cancer cell lines (MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-468). *Hum Antibodies*. 2020; 28:197-202.
16. Liu, Y., Peterson, D.A., Kimura, H, Schubert, D. Mechanism of Cellular 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) Reduction. *Journal of Neurochemistry*, 1997; 69:581-93.
17. Liu, Y, Schubert, D. Cytotoxic Amyloid Peptides Inhibit Cellular 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) Reduction by Enhancing MTT Formazan Exocytosis. *Journal of Neurochemistry*, 1997; 69:2285-93.
18. Karakaş D, Ari F, Ulukaya E. The MTT viability assay yields strikingly false-positive viabilities although the cells are killed by some plant extracts. *Turk J Biol*. 2017; 41: 919-25.

19. Freimoser, Florian M. The MTT [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide] assay is a fast and reliable method for colorimetric determination of fungal cell densities. *Applied and environmental microbiology*, 1999; 8: 3727-9.
20. Berridge MV, Tan AS. Characterization of the cellular reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): subcellular localization, substrate dependence, and involvement of mitochondrial electron transport in MTT reduction. *Arch Biochem Biophys*. 1993; 303:474-82.

Helikobakter Pylori Birinci Basamak Tedavisi Alan Hastalarda Üç Farklı Tedavi Rejiminin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effectiveness of Three Different Treatment Regimens in Patients Receiving Helicobacter Pylori First-Line Therapy

Nazım EKİN¹, Berat EBİK¹, Ferhat BACAŞIZ¹

¹ Diyarbakır Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Bölümü, Diyarbakır, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız en sık kullanılan Helikobakter pylori (Hp) tedavi rejimlerinin Hp eradikasyon başarı oranlarını saptamaktır.

Materyal ve Metod: 2016 – 2020 yılları arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında Helikobakter pylori pozitif saptanan ve eradikasyon tedavisi sonrası kontrol endoskopik biyopsi alınan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastalar tedavi rejimlerine göre 3 gruba ayrıldı; lansoprazol 30 mg 2x1, klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1000 mg 2x1 14 gün alanlar (grup 1, n=20), lansoprazol 30 mg 2x1, bizmut subsalisilat 262 mg 4x1, klaritromisin 500 mg 2x1, amoksisilin 1000 mg 2x1 14 gün alanlar (grup 2, n = 23) ve lansoprazol 30 mg 2x1, bizmut subsalisilat 262 mg 4x1, metronidazol 500 mg 3x1, tetrasiklin 500 mg 4x1 14 gün alanlar (grup 3, n = 17). Bu üç grubun tedavi başarıları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya, ortalama yaşı 42.8±15.17 olan 60 hasta dahil edildi. Grup 1,2 ve 3'ün yaş ortalamaları sırasıyla 40.05±15.33, 42.86±15.90 ve 46.23±14.14 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmaya alınan hastaların %57.6'sında (34/60) eradikasyon tedavisi sonrası Hp eradikasyonu sağlandı. Grup 1, 2 ve 3'teki HP eradikasyon oranları sırasıyla %50, %52.2 ve %66.7 idi. Gruplar arasında başarı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışmada, yüksek antibiyotik direnci ve hedeflenen eradikasyon oranlarından daha düşük eradikasyon oranları nedeniyle klasik üçlü tedavi, bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ve bizmutlu dörtlü tedavinin Türkiye'de kullanılmasının uygun olmayabileceği sonucuna vardık. Helikobakter pylori tedavisinde yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Helikobakter pylori, Eradikasyon, Üçlü tedavi, Dörtlü tedavi

Abstract

Background: The aim of our study is to determine the Helicobacter pylori (Hp) eradication success rates of the most commonly used Hp treatment regimens.

Materials and Methods: Patients who diagnosed with Hp during upper gastrointestinal endoscopy and received control endoscopic biopsy after treatment between 2016 and 2020 were retrospectively evaluated. Patients were divided into three groups according to their treatment regimens: Group 1, lansoprazole 30 mg 2x1, clarithromycin 500 mg 2x1, amoxicillin 1000 mg 2x1 14 days; Group 2, lansoprazole 30 mg 2x1, bismuth subsalicylate 262 mg 4x1, clarithromycin 500 mg 2x1, amoxicillin 1000 mg 2x1 14 days; and Group 3, lansoprazole 30 mg 2x1, bismuth subsalicylate 262 mg 4x1, metronidazole 500 mg 3x1, tetracycline 500 mg 4x1 14 days. The success rates of three groups were evaluated.

Results: Sixty patients with a mean age of 42.8±15.17 years were included in the study. The mean age of groups 1,2 and 3 were 40.05 ± 15.33, 42.86 ± 15.90, and 46.23 ± 14.14, respectively, and there was no statistically significant difference among groups. Hp eradication was achieved in 57.6% (34/60) of the patients included in the study after eradication treatment. HP eradication rates in groups 1, 2 and 3 were 50%, 52.2% and 66.7%, respectively. There was no statistically significant difference among the groups in terms of success rates.

Conclusions: In this study, we concluded that classical triple therapy, classic triple treatment with added bismuth and quadruple therapy with bismuth may not be appropriate used in Turkey due to high antibiotic resistance and low eradication rates. New treatment regimens need to be developed to treat Helicobacter pylori.

Key Words: Helicobacter pylori, Eradication, Triple therapy, Quadruple therapy

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Nazım EKİN

Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Diyarbakır/TÜRKİYE

E-mail: ekinzm@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 06.11.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 27.01.2021

DOI: 10.35440/hutfd.822754

Giriş

Helikobakter pylori (Hp) asidik mide pH'sında kolonize olabilen gram negatif bir bakteridir. Dünya nüfusunun yarısından fazlasını enfekte eden bu bakteri, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek bir prevalansa sahiptir (1,2). Türkiye'de ise yetişkin nüfusta Hp prevalansının % 67,6 – 81,3 olduğu belirtilmektedir (3). Hp'nin bulaşma şekli hala belirsiz olup insandan insana oral-oral veya fekal-oral yolla yayılım en makul görünen bulaşma yollarıdır (1,2). Dünya sağlık örgütü tarafından sınıf 1 kanserojen olarak kabul edilen Hp'nin kronik inflamasyona neden olarak peptik ülser, mide adenokarsinomu ve MALT (mucosa-associated lymphoid-tissue) lenfoma ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (4,5). Bu nedenle Hp eradikasyon tedavisi önem kazanmakta ve asemptomatik hastalarda bile hastaya tedavi seçeneği sunulması gerektiği belirtilmektedir (6). Ancak antibiyotiklere direnç geliştirebilme yeteneği nedeniyle Hp'nin tedavisi gittikçe zorlaşmaktadır. Tedaviye yanıt oranlarına göre etkinlik 5 grupta sınıflandırılmıştır. Buna göre eradikasyon başarısı %95-100 olanlar mükemmel; %90-94 olanlar iyi; %85-89 olanlar yetersiz; %81-84 olanlar kötü ve \leq %80 kabul edilemez olarak belirlenmiştir (7). Tedavide kabul edilebilir başarıyı yakalayabilmek için en az iki farklı antibiyotik, proton pompa inhibitörü (PPI) ve bizmut içeren tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Klaritromisin, metronidazol, amoksisilin, tetrasiklin, levofloksasin Hp eradikasyon tedavisinde en sık kullanılan antibiyotiklerdir. Başlangıçta amoksisilin, klaritromisin ve bir PPI içeren üçlü tedavi rejimi en yaygın kullanılan birinci sıra tedavi rejimidir. Bu tedavi rejimi ile eradikasyon oranı %85'in üzerindeyken, bazı ülkelerde bu oran zamanla %50'lere kadar düşmüştür (3,8). Bunun sonucunda, concomitant ve ardışık tedavi rejimlerinin kullanımı gündeme gelmiştir. Klaritromisin direncinin arttığı bölgelerde bizmut içeren ve klaritromisin yerine metronidazol kullanılan dörtlü tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda daha önceden klaritromisin ve metronidazol kullanmış olan hastalarda gelişen antibiyotik direncine bağlı olarak Hp tedavi rejimleriyle eradikasyon oranlarının belirgin düştüğü gösterilmiştir (9).

Bu çalışmamızda, hastanemizde son 4 yılda Hp eradikasyon tedavisinde en sık kullanılan üç tedavi rejiminin etkinliğini araştırdık.

Materyal ve Metod

Ağustos 2016 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında Diyarbakır Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi'nde dispepsi nedeniyle endoskopi yapılan 12192 hasta retrospektif olarak incelendi. Öncesinde H.pylori tedavisi almayan, gastrokopi esnasında H.pylori için anturumdan en az 2 biyopsi alınıp histopatolojik olarak Hp pozitifliği saptanan ve tedavi verilip tedaviden en az 4 hafta sonra yine anturumdan alınan en az 2 biyopsi ile Hp eradikasyon durumları belirlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Biyopsiler %10 formalin solüsyonu içeren kaplarla

hastanemiz patoloji bölümüne yollanmış ve Sydney sınıflandırılmasına göre değerlendirilmiştir. On sekiz yaşından küçük hastalar, mide adenokarsinomu saptanan hastalar, uygun dozda eradikasyon tedavisi almayan hastalar ve tedavi sonrası endoskopik biyopsisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar aldıkları tedavi rejimine göre gruplandırıldı. Grup 1: Lansoprazol, klaritromisin, amoksisilin; grup 2: Lansoprazol, bizmut subsalisilat, klaritromisin, amoksisilin; grup 3: Lansoprazol, bizmut subsalisilat, metronidazol, tetrasiklin alan hastalar olarak belirlendi. Bu gruplara başlanmış olan tedavi rejimlerinin detayları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmamız Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 11.09.2020 tarihinde onaylandı (Etik Kurul No: 556) ve çalışmanın bütünü Helsinki Deklarasyonu yönergelerine uygun şekilde gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz

Veri analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 bilgisayar paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikte sayısal veriler ortalama \pm standart sapma ile, oransal veriler ise sayı ve yüzde oranları olarak verildi. İstatistiksel analizlerde anova testi ve ki-kare testleri kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 60 vakanın 29'u (%48.3) kadın, 31'i (%51.7) erkek olup yaş ortalaması 42.88 ± 15.17 yıl (18-85) idi. İki gastrokopi işlem arasında geçen ortalama süre 11.9 (1-34) ay idi. İlk endoskopik işlemde en sık tanı %70 ile eritematöz gastrit olup diğerleri sırasıyla mide ve/veya bulbus ülseri (%8.3), mide polipi (%8.3), hiatal herni / özofajit (%5), eritematöz gastrit + bulbit (%3.3), ektopik pankreatit (%1), nörendokrin tümör (%1), MALT lenfoma (%1) olarak saptandı. Tüm endoskopik tanıları Tablo 2'de verilmiştir. On altı (%27.1) hastada histopatolojik olarak intestinal metaplazi saptandı.

Tablo 1. Hp tedavisinde uygulanan tedavi rejimleri

	Tedavi rejimi	Tedavi süresi
Grup 1 (klasik üçlü tedavi)	Lansoprazol 30 mg 2x1	14 gün
	Klaritromisin 500 mg 2x1	
	Amoksisilin 1 gr 2x1	
Grup 2 (bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi)	Bizmut subsalisilat 262 mg 4x1	14 gün
	Lansoprazol 30 mg 2x1	
	Klaritromisin 500 mg 2x1	
	Amoksisilin 1 gr 2x1	
Grup 3 (bizmutlu dörtlü tedavi)	Bizmut subsalisilat 262 mg 4x1	14 gün
	Lansoprazol 30 mg 2x1	
	Tetrasiklin 500 mg 4x1	
	Metronidazol 500 mg 3x1	

Eradikasyon tedavisi başlanan 20 (%33.3) hasta grup 1'de, 23 (%38.3) hasta grup 2'de, 17 (%28.3) hasta grup 3'te idi. Grup 1,2 ve 3'ün yaş ortalamaları sırasıyla 40.05 ± 15.33 ,

42.86±15.90, 46.23±14.14 ve kadın/erkek oranları sırasıyla 11/9, 9/14, 9/8 idi. Bu gruplar arasında yaş ortalamaları ($p=0.474$) ve cinsiyet ($p=0.577$) açısından anlamlı farklılık yoktu. Otuz dört (%57.6) vakada tedavi sonrası yapılan endoskopik biyopside Hp negatifleşmişti. Grup 1,2 ve 3'ün tedavi sonrası Hp negatifleşen hasta sayısı ve oranları sırası ile 10 (%50), 12 (%52.2) ve 12 (%66.7) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.236$) (Tablo 3).

Tablo 2. Hp (+) hastaların endoskopik tanıları

Endoskopik tanıları	Hasta sayısı (%)
Eritematöz gastrit	42 (%70)
Eritematöz gastrit ve bulbit	2 (%3,3)
Mide ve/veya bulbus ülseri	5 (%8,3)
Mide polipi	5 (%8,3)
Hiatal herni / özofajit	3 (%5)
Ektopik pankreatit	1 (%1,7)
Nöroendokrin tümör	1 (%1,7)
MALT Lenfoma	1 (%1,7)

Tablo 3. Üç tedavi rejiminin karşılaştırılması

	Grup 1 (n = 20)	Grup 2 (n = 23)	Grup 3 (n = 17)	P
Yaş, yıl	40.05±15.33	42.86±15.90	46.23±14.14	0,474
Cinsiyet (K/E)	11/9	9/14	9/8	0,527
Eradikasyon oranı (%)	%50	%52,2	%66,7	0,236

Tartışma

Bu çalışmada, hastanemizde ve Türkiye’de en sık kullanılan üç Hp eradikasyon tedavi rejiminin etkinliğini değerlendirdik. Klasik üçlü tedavi, bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ve bizmutlu dördütlü tedavi rejimlerinin eradikasyon oranlarını sırası ile %50, %52.2 ve %66.7 olarak saptadık. Global bir sağlık sorunu haline gelen ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek antibiyotik direnci nedeniyle Hp enfeksiyonu can sıkıcı bir hale gelmiştir. Hp eradikasyon tedavisinin başarısını etkileyen faktörlerin başında antibiyotik direnci, bireysel, çevresel ve genetik faktörler yer alır (10,11). Hp tedavisinde konsensus oluşturmak için en son 2017’de Amerika Gastroenteroloji Koleji (ACG) kılavuzu ve Maastricht V konsensus raporu açıklanmıştır (7,12). Türkiye’de ise Hp tedavisine yönelik henüz bir görüş birliği oluşturulmamıştır. ACG kılavuzu Hp pozitif saptanan tüm hastaların tedavi edilmesini önermektedir. Maastricht V konsensus raporunda klaritromisin ve metronidazol direncine göre eradikasyon tedavisinin belirlenmesi önerilmektedir. Klaritromisin ve metronidazol direnci %15’in üzerinde olan bölgelerde bizmut içeren dördütlü tedavi (PPI + iki antibiyotik +bizmut) veya bizmutsuz dördütlü (PPI, klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazol) önerilmektedir (12). Yapılan bir çalışmada Türkiye’de klaritromisin ve metronidazol direnci %40 olarak belirtilse de (13), başka bir çalışmada klaritromisin direncinin %50’nin üzerinde olduğu ve metronidazol direncinin ise %49 olduğu belirtilmektedir (14,15).

Birinci sıra Hp eradikasyon tedavisinde klasik üçlü tedavinin etkinliğini sistematik olarak analiz eden bir çalışmada, bu tedavi rejiminin başarı oranı %68,8 olarak bildirilmiş ve

tedavi başarısının yıllar geçtikçe azaldığı belirtilmiştir (16). İki bin dört yılında yapılan bir çalışmada, klasik üçlü tedavi ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranları sırası ile %56 ve %68 olarak saptanmıştır (17). Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada klasik üçlü tedavi ile Hp eradikasyon oranı %56.7 ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi ile eradikasyon oranı %53.3 olarak saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda ise klasik üçlü tedavinin eradikasyon oranını %50, bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavi rejiminin eradikasyon oranını ise %52.2 olarak bulduk. Bu oranların bu kadar düşük olmasının nedeni yüksek klaritromisin direnci ile açıklanabilir (19). Bu iki tedavi rejiminin tedavi başarısı, hedeflenen eradikasyon oranının çok altında olup Hp eradikasyon tedavisinde kullanılmaması uygun olacaktır.

Klasik üçlü tedavi ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavinin Hp eradikasyon başarısının düşük olması nedeniyle dördütlü, ardışık ve concomitant tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Ülkemizde de sık kullanılan dördütlü tedavi rejimi bizmut, PPI, metronidazol ve tetrasiklin içeren dördütlü tedavi rejimidir. Klasik üçlü tedaviye yanıt vermeyen, endoskopik biyopsi ile Hp varlığı ve tedavi yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, 14 günlük dördütlü tedavi rejimi (lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronizol) ile Hp eradikasyon oranı %67.7 olarak saptanmıştır (20). Özden ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları ve 10 yıl boyunca kendi hastalarına uyguladıkları tedavi rejimlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, iki haftalık kolloid bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazol içeren tedavi rejimiyle Hp eradikasyon oranını %92.3 olarak saptamışlardır. Bu çalışmanın sonunda Özden ve arkadaşları, Türkiye gibi klaritromisin direncinin yüksek olduğu ülkelerde, bizmut subsitratlı üçlü tedavi veya tetrasiklin, amoksisilin, metronidazol ve PPI içeren dördütlü tedavi rejimini önerdiklerini belirtmişlerdir (3). Bizmut subsalisilat, tetrasiklin, metronidazol ve PPI’den oluşan dördütlü tedavinin 10 gün uygulandığı başka bir çalışmada Hp eradikasyon oranı %83.3 olarak bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda bizmutlu dördütlü tedavi ile Hp eradikasyon oranını %66.7 olarak bulduk. Bizim bulduğumuz oran, Hp eradikasyon tedavisi için kabul edilebilir oran olan %80’in altındadır. Bulduğumuz eradikasyon oranının diğer çalışmalardan düşük olmasının nedeni; çalışmamızın bu çalışmalardan daha sonra yapılmış olması ve/veya metronidazol direnci oranının bizim hastalarımızda daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızdaki sınırlayıcı faktörler; retrospektif olması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması, Hp varlığının tek tanı testi ile yapılmış olması, kontrol biyopsilerin aynı sürede bakılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak; son dört yılda Hp eradikasyon tedavisinde kullanılan üç farklı tedavi rejiminin başarı oranlarını araştırdık. Üç tedavi rejiminin de başarı oranını kabul edilebilir oranın çok altında saptadık. Türkiye’de, klasik üçlü tedavi ve bizmut eklenmiş klasik üçlü tedavinin Hp eradikasyon tedavisinde kullanılmaması daha uygun olabilir. Yüksek metronidazol direnci nedeniyle, bizmutlu dördütlü tedavinin

kullanılması da uygun olmayabilir. Bu üç tedavi rejiminin etkinliğinin değerlendirilmesi için, geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca ülkemizde antibiyotik direnç çalışmaları yapılarak, Hp eradikasyon tedavisinde yeni tedavi rejimlerinin geliştirilmesi uygun olabilir.

Etik onam: Bu çalışma için Diyarbakır SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 11.09.2020 tarihinde etik onam alındı (Etik Kurul Karar No: 556).

Yazar Katkıları:

Konsept: N.E.

Literatür Tarama: N.E.; B.E.

Tasarım: B.E.; F.B.

Veri toplama: N.E.; B.E.; F.B.

Veri analizi ve yorumlama: N.E.; B.E.

Makale yazımı: N.E.; B.E.; F.B.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: N.E.; F.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection and Public Health Implications. *Helicobacter* 2011;16 Suppl 1(01):1–9.
- Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:1–5.
- Özden A, Seven G, Bektaş M. Effectiveness of different treatment regimens in helicobacter pylori eradication: Ten-year experience of a single institution. *Turk J Gastroenterol* 2010;21(3):218–23.
- Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
- Makola D, Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(6):548–58.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):212–38.
- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. A report card to grade Helicobacter pylori therapy. *Helicobacter*. 2007;12(4):275-8.
- Gumurdulu Y, Serin E, Özer B, Kayaselçuk F, Ozsahin K, Coşar AM, et al. Low eradication rate of Helicobacter pylori with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10(5):668–71.
- Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. *J Med Life* 2017;10(2):112–7.
- Yılmaz B, Koseoglu H, Coskun Y, Deveci M, Kekilli M. Comparison between different first-line therapy protocols in eradicating Helicobacter pylori in a region with high clarithromycin resistance. *Prz Gastroenterol* 2018;13(2):150-6.
- Zhang W, Chen Q, Liang X, Liu W, Xiao S, Graham D, et al. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line Helicobacter pylori therapy. *Gut* 2015;64(11):1715–20.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017;66(1):6–30.
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: The global emergence of Helicobacter pylori antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(4):514–33.
- Bağlan PH, Bozdayı G, Özkan M, Özden A. Klaritromisin dirençli Helicobacter pylori'nin saptanmasında, E-Test ve Agar Dilüsyon metodlarının karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2005;4(2):83–7.
- Kantarçeken B, Yıldırım B, Karıncaoğlu M, Aladağ M, Hilmi-oğlu F. Helicobacter pylori and antibiotic resistance. *Turk J Gastroenterol* 2000;11(2):141-145.
- Kadayıfci A, Büyükhatipoğlu H, Cemil Savas M, Simsek I. Eradication of Helicobacter pylori with triple therapy: An epidemiologic analysis of trends in Turkey over 10 years. *Clin Ther* 2006:1960–6.
- Özer B, Serin E, Coşar AM, Kayaselçuk F, Gür G, Yılmaz U, et al. Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinde lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin ile ranitidin bizmut sitrat, lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilin rejimlerinin etkinliğinin karşılaştırılması etkinliğinin karşılaştırılması. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004;3(3):125–8.
- Sert U, Cindoğlu Ç, Uyanıkoğlu A. Helikobakter pilori eradikasyonunda klasik üçlü tedavi ile klasik üçlü+bizmut tedavisinin karşılaştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16(3):484–7.
- Sezgin O, Aydın MK, Özdemir AA, Kanık AE. Standard triple therapy in Helicobacter pylori eradication in Turkey: Systematic evaluation and meta-analysis of 10-year studies. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(5):420–35.
- Aydemir S, Bayraktaroğlu T, Üstündağ Y, Borazan A, Sekitmez N, Aktunç E, et al. Standart üçlü tedavi ile eradikasyon sağlanamayan Helicobacter pylori enfeksiyonunda lansoprazol, ranitidin bizmut sitrat, tetrasiklin ve metronidazolden oluşan dördü tedavi etkinliği. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2004;3(3):129–33.
- Bozkurt H, Sert OZ, Kaplan E, Aray E, Olmez T, Uzun O, et al. Comparison of first-line eradication therapy protocols for Helicobacter pylori in regions with clarithromycin resistance. *Annals of Medical Research* 2019;26(7):1227-34

Our Percutaneous Tracheostomy Experience in Our Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis

Yoğun Bakım Ünitemizde Perkütan Yöntemle Açılan Trakeostomi Deneyimlerimiz; Retrospektif Analiz

Ahmet ATLAS¹ , Nuray ALTAY¹ 

¹ Department of Anesthesiology and Reanimation, Harran University Medical Faculty, Sanliurfa, TURKEY

Abstract

Background: To retrospectively evaluate 58 patients who underwent percutaneous tracheostomy in our intensive care unit.

Materials and Methods: The study included 58 patients that underwent percutaneous tracheostomy in the ICU at our Anesthesiology and Reanimation department between January 2017 and December 2020.

Results: The percutaneous tracheostomy group comprised 33 (56.9%) men and 25 (43.1%) women with a mean age of 65±18.2 (range, 19-90) years. Most common primary diagnosis of hospitalization was neurological disorders (51.7%). Mean APACHE II score was 23.2±3.6, mean time to percutaneous tracheostomy was 18.3±5.1 (range, 7-30) days, mean procedural time was 11.1±2.4 min, mean duration of mechanical ventilation was 62.1±37.8 (range, 15-167) days, mean intensive care unit stay was 67.2±43.5 (range, 15-247) days, and mean hospitalization time was 77.5±50.4 (range, 15-277) days. Hypoxia and hypotension were the most common intraoperative complications and minor bleeding was the most common postoperative complication.

Conclusions: Performing early tracheostomy in intensive care unit patients requiring prolonged mechanical ventilation increases patient comfort, facilitates discontinuation of mechanical ventilation, reduces the dead space, facilitates the clearing of airway secretions, and shortens the duration of intensive care unit and hospital stay. Additionally, percutaneous tracheostomy was revealed as a safe procedure for intensive care unit patients due to its lower complication rates.

Key Words: Percutaneous tracheostomy, Complication, Intensive care unit

Öz.

Amaç: Yoğun bakım ünitemizde perkütan trakeostomi yöntemi ile açılan 58 hastayı retrospektif olarak sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Hastanemizin anesteziyoloji ve reanimasyon kliniği yoğun bakım ünitesinde Ocak 2017-Aralık 2020 tarihleri arasında perkütan yöntemle trakeostomi açılan hastalar retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 58 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 65±18,2 yıl idi. Hastaların %56,9'i erkek, % 43,1'i kadındı. Yatış tanılarında bakıldığında en sık neden nörolojik nedenler idi. Hastaların Apache II skorları ortalama 23,2±3,6 olarak bulundu. Hastaların PT açılmasına kadar geçen süre ortalama 18,3±5,1 gün, PT açılma süresi 11,1±2,4 dk, mekanik ventilatör süreleri 62,1±37,8 gün ve yoğun bakım yatış süresi 67,2±43,5 gün olarak bulundu. İşlem sırasında en sık görülen komplikasyon hipoksi ve hipotansiyon iken işlem sonrasında görülen en sık komplikasyon minör kanama olarak saptandı.

Sonuç: Trakeostominin, hasta konforunu artırmak, hastaların solunum cihazından ayrılmalarını kolaylaştırmak, ölü boşluğu azaltarak pulmoner sekresyonların temizlenmesini sağlamak gibi avantajları bulunmaktadır. Perkütan trakeostomi düşük komplikasyon oranları nedeniyle daha güvenilir bir işlemdir.

Anahtar kelimeler: Perkütan trakeostomi, Komplikasyon, Yoğun bakım

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Ahmet ATLAS

Department of Anesthesiology and Reanimation, Harran University Medical Faculty, Sanliurfa, TURKEY

E-mail: ahmetatlas@harran.edu.tr

Received / Geliş Tarihi: 23.02.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 15.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.885620

Introduction

Percutaneous tracheostomy (PT) is a surgical method frequently used in the treatment of upper respiratory tract obstructions and in critical care patients undergoing endotracheal intubation that require long-term mechanical ventilation (MV) (1,2). In such patients, the aim in performing PT is to protect the airway, prevent complications associated with intubation, reduce laryngeal injury, facilitate nursing care and the clearing of airway secretions, reduce the dead space volume, facilitate the transfer of a patient from the intensive care unit (ICU) to the general ward, increase the patient comfort, facilitate the recovery of speech, decrease airway resistance, shorten the length of ICU stay, and facilitate oral feeding (1-3).

Although numerous PT techniques have been described to date, the most widely used techniques include the percutaneous dilatational technique (PDT) described by Ciaglia et al. in 1985 and the percutaneous guide-wire dilatational tracheostomy technique described by Griggs et al. in 1990 (4,5).

Percutaneous tracheostomy (PT) has been shown to be a viable method due to its key advantages including easy bedside application, low complication rates, and short application time. Moreover, PT is frequently used in ICU patients requiring elective tracheostomy (6,7). As PT is an invasive procedure, it may lead to both intra- and post-operative complications. Common intraoperative complications include bleeding, hypoxia, hypercapnia, pneumothorax, subcutaneous emphysema, paratracheal localization, tracheal wall injury, aspiration, sudden death, and esophageal injury and common postoperative complications include bleeding, stoma infection, vocal cord paralysis, pneumonia, mediastinitis, tracheoesophageal fistula, tracheal stenosis, and tracheomalacia (6,8,9).

In this study, we retrospectively reviewed patients that underwent PT in our ICU between January 2017 and December 2020.

Materials and Methods

The retrospective study included 58 patients that underwent PT in the ICU at our Anesthesiology and Reanimation department between January 2017 and December 2020. Patients aged over 18 years were included in the study and patients that underwent surgical tracheostomy were excluded from the study.

Age, gender, primary diagnosis of hospitalization, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score, duration of intubation, procedural time, and intra- and post-operative complications were recorded for each patient. Early complications (minor bleeding, surgical bleeding, subcutaneous emphysema, pneumothorax, hypoxia, and mortality) were recorded for each patient. Minor bleeding was defined as bleeding that could be controlled with a sponge wrapped around the stoma within a short period after the procedure and surgical bleeding was defined as bleeding originating from the stoma or

from the tracheostomy via aspiration despite compression. Duration of MV, length of ICU stay, hospitalization time, and discharge status were recorded for each patient. Percutaneous tracheostomy (PT) was performed in patients who had normal trachea and neck structure (no goiter, previous neck surgery, or soft tissue infection in the neck) and no hemostatic disorder (platelet [PLT] count $>50,000/\text{mm}^3$ and activated partial thromboplastin time [APTT] and prothrombin time [PT] less than 1.5 times the reference value). Routine monitoring including electrocardiography (ECG), pulse oximetry, end-tidal carbon dioxide value, and invasive/non-invasive arterial pressure monitoring was performed throughout the procedure. The procedure was performed with a PT kit (Portex, Hythe, Kent, England). Prior to the procedure, fentanyl $1 \mu\text{g kg}^{-1}$, propofol 3 mg kg^{-1} and rocuronium 0.6 mg kg^{-1} were administered intravenously and positive pressure MV was administered with 100% oxygen. The patient was placed in the supine position and the head was brought to extension with support below the shoulders. The endotracheal tube was pulled below the vocal cords. The neck area was wiped with antiseptic solution and then covered with sterile drapes. The space between the second and third tracheal rings was located by palpation. Local anesthesia of lidocaine 2% (3-5 ml) was applied to the target area. After the induction of local anesthesia, a 14G needle with saline was entered into the tracheal lumen via the aspiration of the target area. Entry into the tracheal lumen was confirmed with a fiberoptic bronchoscope. After confirming the placement of the needle, the guidewire was placed in the tracheal lumen. The area was enlarged with the aid of a dilator over the guidewire and then the skin, subcutaneous tissue, and trachea were expanded with forceps. After achieving an appropriate width, a 7.5, 8 or 8.5 mm tracheal tube was inserted in the trachea. The cuff of the tracheostomy cannula was inflated, intra-tube aspiration was performed, and then the patient was connected to the ventilator. After listening to the respiratory sounds, a pulmonary radiograph was taken. The study was approved by Harran University Medical School Clinical Research Ethics Committee (03.02.2021-E.7895).

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS for Windows version 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Descriptives were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and percentages (%). Variables were compared using Chi-square test and Student's t-test.

Results

A total of 1,015 patients were followed up in our ICU between January 2017 and December 2020. Of these, 58 patients who underwent PT due to the requirement of prolonged mechanical ventilation and 60 patients that underwent surgical tracheostomy were included in the study

(Figure 1). Tracheostomy was performed in 60.5% of patients who were hospitalized in our ICU for more than 20 days.

Table 1. Demographic characteristics

	PT group (n=58)
Age (Mean±SD)	65±18.2
Gender n (%)	
Male	33 (56.9)
Female	25 (43.1)
Primary diagnosis n (%)	
Neurological disorders	30 (51.7)
Cardiac conditions	16 (27.6)
Respiratory failure	8 (13.8)
Trauma	4 (6.9)
APACHE II	23.2±3.6

PT: Percutaneous tracheostomy, SD: Standard deviation, APACHE II: Acute physiology and chronic health evaluation II

The PT group comprised 33 (56.9%) men and 25 (43.1%) women with a mean age of 65±18.2 (range, 19-90) years. In this group, primary diagnoses of hospitalization included neurological disorders (51.7%), cardiac conditions (27.6%), respiratory failure (13.8%), and trauma (6.9%) (Table 1). Moreover, mean APACHE II score was 23.2±3.6, mean time to PT was 18.3±5.1 (range, 7-30) days, mean procedural time was 11.1±2.4 min, mean duration of MV was 62.1±37.8 (range, 15-167) days, mean ICU stay was 67.2±43.5 (range, 15-247) days, and mean hospitalization time was 77.5±50.4 (range, 15-277) days (Table 2).

Table 2. Clinical characteristics

	Mean±SD	Min	Max
Time to PT (days)	18.3±5.1	7	30
Procedural time (min)	11.1±2.4	8	15
Duration of mechanical ventilation (days)	62.1±37.8	15	167
ICU stay (days)	67.2±43.5	15	247
Hospitalization time (days)	77.5±50.4	15	277

SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, PT: Percutaneous tracheostomy, ICU: Intensive care unit

Total complications occurred in 16 (27.5%) patients. Hypoxia and hypotension were the most common intraoperative complications and minor bleeding was the most common postoperative complication (Table 3).

Table 3. Complications

Intraoperative complications (%)	
Hypoxia	10.3
Hypotension	6.9
Postoperative complications (%)	
Minor bleeding	10.3

PT: Percutaneous tracheostomy

Of the 12 (20.7%) patients discharged, 8 (66.7%) of them were discharged with a tracheal tube and 4 (33.3%) of them were discharged after decannulation (Table 4).

Table 4. Discharge status

Prognosis	n	%
Death	46	79.3
Discharged with tracheal tube	8	13.8
Discharged after decannulation	4	6.9

Discussion

In ICU, PT is mostly performed to reduce the complications of endotracheal intubation and MV, to ensure airway safety, and to provide patient comfort in patients requiring long-term MV (1). PT has numerous advantages such as requiring small skin incision, causing less tissue damage, bleeding, and stoma infection, and easy bedside application (7,10,11). For these reasons, PT is more popular than surgical tracheostomy (7,10). However, a study conducted in Turkey evaluated ICU patients for a period of three years and reported that out of the 203 patients that underwent tracheostomy during the study period, 99 (48.8%) of them underwent PT and the remaining 104 (51.2%) patients underwent surgical tracheostomy (1). Similarly, in our study, out of the 195 patients that were hospitalized in ICU during the four-year study period, 58 (29.7%) of them underwent PT and 60 (30.8%) of them underwent surgical tracheostomy.

Previous studies indicated that the most common primary diagnoses of hospitalization were neurological disorders, followed by respiratory failure in patients undergoing PT (12,13). Karasu et al. evaluated 132 patients that underwent PT and 37.5% of them were hospitalized due to neurological disorders (15). Another study reported this rate as 45.2% (13). Similarly, in our study, neurological disorders were the most common primary diagnoses of hospitalization (51.7%).

Despite the numerous studies conducted on critical care patients receiving MV, there is no consensus on the timing of tracheostomy and the definition of early tracheostomy. Scales et al. (15) defined the tracheostomies performed until day 10 days of MV as early tracheostomy and those performed after day 10 of MV as late tracheostomy. The authors also noted that the 90-day and one-year mortality rates were lower in patients that underwent early tracheostomy compared to those who underwent late tracheostomy. Terragni et al. (16) compared early (6-8 days) and late (13-15 days) tracheostomies and found that the early tracheostomy group had a shorter duration of MV and a shorter ICU stay compared to the late tracheostomy group, while the administration of early tracheostomy had no significant effect of hospitalization time and mortality. Similarly, Zheng et al. (6) compared early (day 3) and late (day 15) tracheostomies and reported that the early tracheostomy group had a shorter duration of MV and a shorter ICU stay compared to the late tracheostomy group. A study conducted in Turkey reported that the time to tracheostomy varied between 8.20±5.44 and 19.51±10.23 days (8,9,12). In our study, the mean time to PT was 18.3±5.1 days, which could be attributed to the fact that the families of the patients provided the consent

for PT belatedly.

Percutaneous tracheostomy (PT) may lead to both intra- and post-operative complications. Common intraoperative complications include bleeding, hypoxia, hypercapnia, pneumothorax, subcutaneous emphysema, paratracheal localization, tracheal wall injury, aspiration, sudden death, and esophageal injury and common postoperative complications include bleeding, stoma infection, vocal cord paralysis, pneumonia, mediastinitis, tracheoesophageal fistula, tracheal stenosis, and tracheomalacia (4,8). Kearney et al. (18) evaluated a large cohort of 827 patients who underwent PT and reported the rate of perioperative complications as 6% and the rate of early postoperative complications as 5%. In a multicentric study, Halum et al. (19) reported the rate of early postoperative complications (<1 week) as 5.6% and the rate of late postoperative complications (>1 week) as 7.1%. In a study conducted in Turkey, the rate of complications after PT was reported as 6% (7%). In our study, intraoperative complications included hypoxia (10.3%) and hypotension (6.9%) and the only postoperative complication was minor bleeding (10.3%). Moreover, no surgical bleeding occurred in any patient. The higher rate of hypoxia in our patients could be attributed to the use of bronchoscopy during the PT procedure.

In the literature, mean procedural time in PT was reported as 6.1±2.1 min by Totoz et al. (7), as 10.85±11.77 min by Karasu et al. (14), and as 12.66±11.34 min by Destegül et al. (20). In our study, mean procedural time was 11.1±2.4 min.

Limitations

Our study was limited since it had a retrospective design, all the PT procedures were performed by the same operator, and no information was available regarding the experience of the operator and the long-term outcomes of the patients.

Conclusion

Performing early tracheostomy in ICU patients requiring prolonged MV increases patient comfort, facilitates discontinuation of MV, reduces the dead space, facilitates the clearing of airway secretions, and shortens the duration of ICU and hospital stay. Accordingly, care should be taken to avoid delaying the tracheostomy decision in patients with tracheostomy indications. Additionally, PT was revealed as a safe procedure for ICU patients due to its lower complication rates.

Ethical Approval: The study was approved by Harran University Medical School Clinical Research Ethics Committee (03.02.2021-E.7895).

Author Contributions: A.A.

Concept: N.A.

Literature Review: N.A.

Design : A.A.

Data acquisition: A.A.

Analysis and interpretation A.A.

Writing manuscript: A.A.

Critical revision of manuscript: A.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Düger C, İsbir AC, Uysal İÖ, Kol İÖ, Kaygusuz K, Gürsoy S, et al. The evaluation of the complications of surgical and percutaneous tracheostomies in intensive care unit. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2013;41:84-7.
2. Pappas S, Maragoudakis P, Vlastarakos P, Assimakopoulos D, Mandrali T, Kandilotos D, et al. Surgical versus percutaneous tracheostomy: an evidence-based approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(3):323-30.
3. Sağıroğlu AE, Ağkoç E, Doğan Y, ve ark. Yoğun bakım ünitesinde perkütan ve cerrahi trakeostominin karşılaştırılması. *Göztepe Tıp Dergisi* 2010;25(2):67-70.
4. Ciaglia P, Firsching R, Syniec C. Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A simple bedside procedure; Preliminary report. *Chest* 1985;87(6):715-9.
5. Griggs WM, Worley LI, Gilligan JE, Thomas PD, Myburg JA. A simple percutaneous tracheostomy technique. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170(6):543-545.
6. Ak K. Perkütan Trakeostomi. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2016;14(1):67-73.
7. Totoz T, Türk HŞ, Sayın P, Ünsal O, Çınar S, Oba S. Yoğun bakım ünitemizdeki (YBÜ) perkütan trakeotomi pratiğimiz. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2013;47(1):11-5.
8. Akıncı SB, Kanbak M, Aypar Ü. Perkütan trakeostomi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(3):149-59.
9. Kaya C, Köksal E, Üstün FE. Anestezi ve Yoğun Bakım Pratiğinde Trakeostomi. *Journal of Harran University Medical Faculty* 2014; 11(2):172-183.
10. Çanakçı E, Şahin AE, Kılıç K. Percutaneous tracheostomy with Griggs dilating forceps technique: Retrospective analysis of 60 intensive care patients. *Ege Journal of Medicine* 2016;55(4):184-9.
11. François B, Clavel M, Desachy A, Puyraud S, Roustan J, Vignon P. Complications of tracheostomy performed in the ICU: subthyroid tracheostomy vs surgical cricothyroidotomy. *Chest* 2003;123(1):151-8.
12. Öncül S, Yılmaz M, Gaygusuz EA, Oysu DA, Esen O, Şimşek T, et al. Our experience in percutaneous tracheostomy which performed by Griggs method: 38 cases. *Medical Journal of Kocaeli* 2014;3(2):1-4.
13. Ersoy A, Ali A, Ünlü N, Kara D, Turgut N. Griggs Yöntemi ile Gerçekleştirilen 53 Perkütan Trakeostomi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28(3):134-7.
14. Karasu D, Yılmaz C, Baytar Ç, Korfalı G. Yoğun Bakım Ünitemizde Perkütan Yöntemle Açılan Trakeostomi Olgularının Retrospektif Analizi. *Turk J Intensive Care* 2018;16(3):83-7.
15. Scales DC, Thiruchelvam D, Kiss A, Redelmeier DA. The effect of tracheostomy timing during critical illness on long-term survival. *Crit Care Med* 2008;36(9):2547-57.
16. Terragni PP, Antonelli M, Fumagalli B, Faggiano C, Berardino M, Pallavicini FB, et al. Early vs late tracheostomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303(15):1483-9.
17. Zheng Y, Sui F, Chen XK, Zhang GC, Wang XW, Zhao S, et

- al. Early versus late percutaneous dilational tracheostomy in critically ill patients anticipated requiring prolonged mechanical ventilation. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(11):1925-30.
18. Kearney PA, Griffen MM, Ochoa JB, Boulanger BR, Tseui BJ, Mentzer RM Jr: A single-center 8-year experience with percutaneous dilatational tracheostomy. *Ann Surg* 2000;231(5):701-9.
19. Halum SL, Ting JY, Plowman EK, Belafsky PC, Harbarger CF, Postma GN, et al. A multi-institutional analysis of tracheotomy complications. *Laryngoscope*. 2012 Jan;122(1):38-45.
20. Destegül D, Kocaöz FŞ, Kuşçu ÖÖ. Yoğun bakımda perkütan ve cerrahi trakeostomi deneyimlerimiz. *Kırıkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2020;22(2):192-198.

İnflamatuvar Barsak Hastalığında Adalimumab Tedavisinin Demir Parametreleri ve Anemi Üzerindeki Etkileri

Effects of Adalimumab Treatment on Iron Parameters and Anemia in Inflammatory Bowel Disease

Nimet YILMAZ¹ 

¹ SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

ÖZ.

Amaç: Bu çalışmada, Adalimumab tedavisinin inflamatuvar barsak hastalığında (İBH) demir parametreleri ve aneminin seyri üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: 2016-2019 tarihleri arasında Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli ve İBH nedeniyle Adalimumab tedavisi uygulanan 33 hasta (19 Crohn ve 14 ülseratif kolit) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların; yaş, cinsiyet, laboratuvar verileri (kan hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), lökosit (WBC), trombosit (Plt), demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (DBK), transferrin saturasyonu, ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon düzeyleri) kaydedilmiştir. Tedavi öncesi ve 6. aydaki değerler karşılaştırılmıştır. Klinik aktivite ülseratif kolit için ortalama parsiyel Mayo skoru (pMayo) ve Crohn hastalarında ortalama Harvey-Bradshaw Index (HBI) puanları karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirilmiştir. Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 programı kullanılmıştır. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Sedimentasyon, CRP ve Plt değerlerinde tedavi sonrasında düşüş; Hb, Htc ve demir değerlerinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Transferrin saturasyonunda ise yükselme gözlenmiştir. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır. Hb ve Htc değerlerindeki artışın ülseratif kolit grubunda daha fazla olduğu saptanmıştır. Klinik pMayo ve HBI skorlarında ise anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır.

Sonuç: İBH nedeniyle Adalimumab tedavisi uygulanan hastalarda anemi düzelmektedir ve bu düzelme ülseratif kolit hastalarında daha belirgindir.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar Barsak hastalığı, Ülseratif kolit, Adalimumab, Demir, Anemi

Abstract

Background: In this study, we aimed to evaluate the effect of Adalimumab treatment on iron parameters and the course of anemia in inflammatory bowel disease (IBD).

Materials and Methods: Thirty-three patients (19 Crohn's and 14 ulcerative colitis) who received Adalimumab treatment for IBD who were followed up in the Gastroenterology outpatient clinic of Sanko University Faculty of Medicine between 2016-2019 were included in the study. Age, gender, laboratory data (blood hemoglobin (Hb), hematocrit (Htc), leukocyte (WBC), platelet (Plt), iron (Fe), iron binding capacity (DBK), transferrin saturation, ferritin, C - reaktif protein (CRP) and sedimentation levels) of the patients were recorded. Pre-treatment and 6th month values were compared. Clinical activity the efficacy of treatment was evaluated by comparing the mean partial Mayo score (pMayo) for ulcerative colitis and the mean Harvey-Bradshaw Index (HBI) scores in Crohn's patients. SPSS 26.0 program was used in the analysis of variables. Variables were analyzed at a 95% confidence level and a p value of less than 0.05 was considered to be significant.

Results: Decrease in sedimentation, CRP and Plt values after treatment; and significant increase was found in Hb, Htc and iron values, respectively. An increase in transferrin saturation was observed. However, this did not create a statistically significant difference. It was determined that the increase in Hb and Htc values was more in the ulcerative colitis group. A significant decrease was found in clinical pMayo and HBI scores.

Conclusions: Anemia improves in patients treated with Adalimumab for IBD, and this improvement is more pronounced in patients with ulcerative colitis.

Key Words: Inflammatory Bowel disease, Ulcerative colitis, Adalimumab, Iron, Anemia

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Nimet YILMAZ
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Gaziantep, Türkiye

E-mail: drnimet23@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 22.02.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 23.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.884032

Giriş

Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı; gastrointestinal kanalın kronik, tekrarlayıcı, etyolojisi günümüzde henüz netleşmemiş olan inflamatuvar barsak hastalıklarıdır (İBH) (1). Bu hastalıkların tedavisinde ise gelişen immün sürecin değişik basamaklarını engellemek hedeflenmiştir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden Adalimumab, İnfliksimab, ve Sertolizumab pegol'ün İBH immünopatogenezinde merkezi bir role sahip olduğu bilinmektedir (2, 3). Adalimumab insan TNF- α 'sına yüksek afinite ile bağlanarak biyolojik işlevlerini modüle eden rekombinant, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikordur (4).

TNF- α , inflamatuvar aneminin indüklenmesinde rol oynamaktadır. Anti-TNF- α ajanlarının ise İBH'da anemi üzerindeki potansiyel etkisi henüz netleşmiş değildir (5, 6). Bununla birlikte aneminin ciddiyetinin İBH aktivitesi ile ilişkili olduğu ve İBH ile ilişkili mukozal inflamasyonu hafifletmek için kullanılan anti-TNF ilaçların anemiyi iyileştirebildiği çalışmalarda gösterilmiştir (5, 6).

Bu çalışmada, Adalimumab tedavisinin İBH' da demir parametreleri ve aneminin seyri üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

2016-2019 tarihleri arasında Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde takipli, hastalık tanıları European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) kılavuzuna göre klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak konulmuş ve anti-TNF tedavisi alan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların bilgilerine elektronik veri tabanından ulaşılmıştır. Hastaların; yaş, cinsiyet, laboratuvar verileri (kan hemoglobin (Hb), hematokrit (Htc), lökosit (WBC), trombosit (PLT), demir (Fe), demir bağlama kapasitesi (DBK), transferrin saturasyonu, ferritin, C-reaktif protein (CRP) ve sedimantasyon düzeyleri), cerrahi öyküsü, kronik hastalık varlığı, anemiye yönelik bir tedavi alıp almadığı ve kullandığı ilaçlar kaydedilmiştir. On sekiz yaş altı, daha önce herhangi bir anti-TNF ajan kullanmış olan, 3 aylık rutin kontrollerine düzensiz gelen, tedavi başlangıcında ve takip eden haftalarda kan transfüzyonu, demir veya vitamin takviyesi almış olanlar, anemiye neden olabilecek kronik hastalığı olan ve bu nedenle ilaç kullananlar (böbrek yetmezliği, malignite, bağ dokusu hastalıkları veya hematolojik durumların varlığı) çalışmaya dahil edilmemiştir. Kliniğimizde toplam 46 hastaya Adalimumab tedavisi başlanmıştı ve dahil edilme kriterlerimize uyan 37 hasta mevcuttu. Fistülizan veya perianal tutulumlu olup ara kontrollerde çoklu antibiyotik tedavisi almış olan 4 Crohn hastası çalışmadan çıkarıldı ve (n=33 (19 Crohn ve 14 ÜK)) çalışmaya dahil edildi. Tedavi başlangıcında hiçbir hastada aktif enfeksiyon olmadığı gösterilmiştir.

İmmunomodülatör ve steroid tedavisine refrakter orta-ağır aktiviteli hastalık nedeniyle anti-TNF tedavi başlanmış olan ÜK ve Crohn hastalarının her ziyaretinde tanımlanmış ve hasta dosyalarına işlenmiş olan klinik hastalık aktivitesi puanları da kaydedildi. Yaklaşık üç ayda bir poliklinik kontrolüne gelen hastalarda ÜK için klinik hastalık aktivitesi parsiyel Mayo skoru (pMayo) (hafif aktivite: 2-4; orta aktivite: 5-7; şiddetli aktivite:>7) kullanılarak değerlendirilmiştir. Crohn hastalığı için ise klinik hastalık aktivitesi Harvey-Bradshaw indeksi (HBI) (hafif aktivite: 5-7; orta aktivite: 8-16; şiddetli aktivite:> 16) ile değerlendirilmiştir (7). ÜK için pMayo skorunda ve Crohn hastalığı için HBI'da en az iki puanlık bir azalma, tedaviye klinik yanıtın göstergesi olarak kabul edildi.

Anti-TNF tedavisinin 8-16. haftasında semptomatik düzelme ve biyogöstergelerde iyileşme varsa remisyon kabul edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tedavinin 6. ayındaki veriler değerlendirilmiştir. Tüm hastalara, Adalimumab enjeksiyonları T 0, 2. hafta, 4. hafta (160-80-40mg / subkutan enjeksiyon) aynı dozda uygulanmıştır. İdame tedavide ise bütün hastalar iki haftada bir 40 mg Adalimumab tedavisini subkutan almıştır.

Tedavi öncesi ve tedavinin altıncı ayındaki değerler karşılaştırılarak Adalimumab tedavisinin İBH' da demir parametreleri ve aneminin seyri üzerindeki etkisi incelendi. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında ÜK hastalarında ortalama pMayo ve Crohn hastalarında ortalama HBI puanları karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirildi (8).

Çalışma Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 21.01.2021 tarih ve 2021/01 nolu etik izni ile yapılmıştır. Değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) ve PAST 3 (Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontological statistics) programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk fransia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu için Mardia; (Dornik and Hansen omnibus) testi kullanılırken varyans homojenliği için Box-M testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Bağımlı nicel değişkenlerin, iki tekrarlı ölçümlerinin birbiri ile karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Testi Monte Carlo simülasyon sonuçları kullanılarak test edilirken, değişkenlerinin tekrarlı nicel ölçümlerinin gruplara göre etkileşimini incelemek için General Linear Model-Repeated Anova kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama (standart sapma) ve Medyan (Minimum / Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 33 hasta (19 Crohn ve 14 ÜK) dahil edildi. Bu hastaların 12 kadın (% 36,4) ve 21 erkek (% 63,6) olduğu ve yaş ortalamalarının 28 (18-53) olduğu saptandı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, eğitim durumu ve medeni durumunun Crohn ve ÜK tanılarına göre dağılımları tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Demografik verilerin gruplara göre dağılımı

	Total (n=33)	Crohn (n=19)	Ülseratif Kolit (n=14)	P
	Medyan (Min/Max) n (%)	Medyan (Min/Max) n (%)	Medyan (Min/Max) n (%)	
Yaş (yıl)	28 (18 / 53)	28 (18 / 53)	29 (19 / 42)	0.795 ^u
Cinsiyet				0.066 ^{pc}
Kadın	12 (36.4)	4 (21.1)	8 (57.1)	
Erkek	21 (63.6)	15 (78.9)	6 (42.9)	
Sigara				0.160 ^{pc}
Yok	21 (63.6)	10 (52.6)	11 (78.6)	
Var	12 (36.4)	9 (47.4)	3 (21.4)	
Eğitim				0.772 ^{ff}
İlköğretim	3 (9.1)	2 (10.5)	1 (7.1)	
Lise	16 (48.5)	8 (42.1)	8 (57.1)	
Üniversite	14 (42.4)	9 (47.4)	5 (35.7)	
Medeni durum				0.999 ^f
Bekar	10 (30.3)	6 (31.6)	4 (28.6)	
Evlü	23 (69.7)	13 (68.4)	10 (71.4)	

^u Mann Whitney u test (Monte Carlo), ^{pc} Pearson Chi-Square Test (Monte Carlo), ^f Fisher Exact Test (Exact), ^{ff} Fisher-Freeman Halton Test (Monte Carlo)

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki kan tetkiklerine göre sedimantasyon, CRP, Hb, Htc, Plt, Transferin satürasyonu ve demir değerleri tablo 2'de gösterilmiştir. Sedimantasyon, CRP ve Plt değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel anlamlı düşüş ve Hb, Htc, demir değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Transferrin satürasyonunda yükselme gözlenmiş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır. Hastalar Crohn ve ÜK olarak gruplandırıldığında Hb ve Htc değerlerindeki artışın ÜK grubunda daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası ÜK hastalarında pMayo skorları, Crohn hastalarında da HBI skorları karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel anlamlı düşüş olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Parsiyel Mayo skoru ve Harvey-Bradsaw indekslerinin tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

	TÖ	TS	P
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Parsiyel Mayo skoru indeksi	12.71 (2.13)	5.43 (0.85)	<0.001 ^{pt}
	Medyan (Min/Max)	Medyan (Min/Max)	
Harvey-Bradsaw indeksi	28 (36 / 24)	10 (20 / 7)	<0.001 ^w

^p Paired t Test (Bootstrap), ^w Wilcoxon Signed Ranks Test (Monte Carlo), ^u Mann Whitney u test (Monte Carlo), SS.:Standart sapma, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tablo 2. Laboratuvar parametrelerinin gruplara göre dağılımı

	Crohn (n=19)	Ülseratif Kolit (n=14)	P değeri (gruplar arası)
	Medyan (Min/Max)	Medyan (Min/Max)	
CRP (mg/dl)			
TÖ	64 (38 / 180)	78 (31 / 164)	0.592 ^u
TS	16 (2 / 31)	21 (3 / 40)	0.064 ^u
Değişim (TS-TÖ)	-55 (-168 / -20)	-49.5 (-154 / -11)	0.789 ^u
P değeri (grup içi)	<0.001 ^w	<0.001 ^w	
Hemoglobin (g/dl)			
TÖ	11 (9 / 14)	11 (9 / 12)	0.566 ^u
TS	12 (9 / 14)	12.5 (11 / 15)	0.469 ^u
Değişim (TS-TÖ)	1 (-1 / 2)	2 (0 / 4)	0.040 ^u
P değeri (grup içi)	0.006 ^w	<0.001 ^w	
Transferrin satürasyonu (%)			
TÖ	5.8 (3.4 / 25)	6.25 (4 / 14.8)	0.878 ^u
TS	6.6 (3.6 / 23.9)	6.5 (4.8 / 20)	0.939 ^u
Değişim (TS-TÖ)	0.2 (-3.9 / 7.6)	0.4 (-3.4 / 11.9)	0.731 ^u
P değeri (grup içi)	0.347 ^w	0.150 ^w	
	Ortalama (SS)	Ortalama (SS)	
Sedimantasyon (mm/h)			
TÖ	42.68 (22.37)	49.50 (18.63)	0.361 ^t
TS	23.74 (11.89)	28.36 (14.44)	0.321 ^t
Değişim (TS-TÖ)	-18.95 (17.50)	-21.14 (17.65)	0.725 ^{ra}
P değeri (grup içi)	<0.001 ^{ra}	0.001 ^{ra}	
Demir (µg/dl)			
TÖ	29.37 (10.00)	28.07 (4.92)	0.659 ^t
TS	36.37 (7.23)	35.07 (5.92)	0.587 ^t
Değişim (TS-TÖ)	7.00 (6.34)	7.00 (3.53)	0.999 ^{ra}
P değeri (grup içi)	<0.001 ^{ra}	<0.001 ^{ra}	
Platelet (10³/mm³)			
TÖ	428.26 (102.32)	451.93 (113.82)	0.536 ^t
TS	364.53 (79.16)	401.36 (96.89)	0.239 ^t
Değişim (TS-TÖ)	-63.74 (67.56)	-50.57 (52.11)	0.548 ^{ra}
P değeri (grup içi)	0.001 ^{ra}	0.003 ^{ra}	
Hemotokrit (%)			
TÖ	32.84 (4.02)	31.93 (2.09)	0.444 ^t
TS	36.16 (4.02)	37.64 (2.59)	0.236 ^t
Değişim (TS-TÖ)	3.32 (2.77)	5.71 (2.27)	0.013 ^{ra}
P değeri (grup içi)	<0.001 ^{ra}	<0.001 ^{ra}	

^{ra} General Linear Model Repeated Anova (Wilks' Lambda), ^w Wilcoxon Signed Ranks Test (Monte Carlo), ^t Independent samples t test, SS.:Standart sapma, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tartışma

TNF- α inhibitörlerinin kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde güvenli ve etkili olduğu kanıtlanmıştır. İmmunomodülatör ve steroid tedavisine yanıtız orta-ağır aktiviteli ÜK ve Crohn hastalığının tedavisinde anti-TNF ajanlar anahtar rol oynamaktadır.

İBH'da intestinal kayıp, mukozal inflamasyona bağı emilimin azalması, interlökin (IL)-1, IL-6, TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlere bağı ferropotin yıkımında artış ve bunun sonucu olarak hepsidin aşırı ekspresyonu gibi nedenlerle anemi görölmektedir. TNF- α , eritroid progenitörlerinin inhibisyonu ve demir metabolizması üzerindeki etkiler yoluyla anemiye neden olabilmesinin yanında makrofajlar içinde demir tutulması ve barsakta demir emiliminin inhibisyonuna da neden olmaktadır (9, 10).

Anemi, İBH hastalarında yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, bozulmuş fiziksel ve bilişsel fonksiyonlar ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (11). İBH hastalarında aneminin düzeltilmesi ile hastalık aktivitesinden bağımsız olarak hastaların yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir (12-14). Aynı zamanda aneminin prevelansının ve ciddiyetinin İBH aktivitesiyle ilişkili olduğu ve mukozal inflamasyonu hafifletmek için kullanılan anti-TNF ajanların anemiyi iyileştirebileceği de gösterilmiştir (5, 6, 15).

Hem ÜK hem de Crohn hastalığında oluşan anemi, Hb, Htc, azalmış transferrin saturasyonu, artmış sedimentasyon hızı ve CRP ile ilişkilendirilmiştir (5). Bu nedenle çalışmamızda Adalimumab'ın anemi ve inflamasyon üzerine olan etkisi bu parametreler ile değerlendirilmiştir. Koutrobakis ve ark.'nın 2015 yılında anti TNF- α ile tedavi edilen 430 İBH hastasıyla yaptıkları çalışmada median Hb seviyeleri karşılaştırılmış ve özellikle 1. yıldan sonra anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (16). Corrado ve ark.'nın çalışmasında da romatoid artrit ve psöriatik artrit hastalarında uygulanan Adalimumab tedavisi sonrasında Hb seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (17). Rubin ve ark.'nın 2011 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 778 hasta değerlendirilmiş ve Crohn hastalarında Adalimumab tedavisinin hem 26. hem de 56. haftalarında Hb ve Htc değerlerinde yükselme gösterilmiştir (15). Romatoid artritte uygulanan Adalimumab tedavisinin de anemi üzerine iyileştirici etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (18, 19). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak Hb ve Htc değerlerinde her iki hasta grubunda da tedavi öncesine göre anlamlı yükselme gözlenmiştir. İki grup kendi arasında karşılaştırıldığında ise bu artışın ÜK hastalarında Crohn hastalarına göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Böyle bir karşılaştırmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu durum azalmış demir alımı ve yaygın mukozal ülserasyonlardan kanama sonucu oluşan demir kaybının özellikle ÜK'te daha sık görölmeye ile ilişkilendirilebilir. Remisyonda ÜK hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada pankolitli hastaların % 100'ünde ve sol taraflı kolitli hastaların % 20,8'inde anemi görölmüştür (20). Bu sonuç yaygın tutulumdan kaynaklanan artmış kayıp ve inflamasyon yükünün fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda anemi

oranının hastalık süresine paralel olarak önemli ölçüde artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21, 22). Romatoid artrit ve İBH nedeniyle Adalimumab tedavisi alan hastalarda sedimentasyon ve CRP gibi enflamatuvar parametrelerde belirgin azalma gösterilmiştir (15, 18, 19). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak her iki hasta grubunda da hem sedimentasyon hem de CRP değerlerinde anlamlı azalma olduğu görölmüştür. Aynı zamanda klinik aktivite indekslerindeki düşüşle tutarlı olarak CRP ve ferritin'de önemli bir azalma gözlemledik. Verilerimiz, hastalarda anormal demir homeostazi, inflamasyon ve hastalık aktivitesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir.

ECCO kılavuzu, remisyonda olan İBH hastalarında her 6 ila 12 ayda, aktif hastalığı olanlarda ise her 3 ayda bir anemi parametrelerinin değerlendirilmesini önermektedir (11). Anti-TNF tedavisi başlanan İBH hastalarında tedaviye yanıt ve etkinliğin kontrolü yüklemmeden sonraki 8-12. haftalarda yapılmaktadır ve 8-16 hafta içinde semptomatik düzelme ve biyogöstergelede iyileşme varsa remisyona kabul edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tedavinin 6. ayındaki veriler değerlendirilmiştir. Bulgularımız Adalimumab tedavisinin 6. ayında hastalarda aneminin iyileştiğini göstermektedir; öte yandan, daha uzun süreli bir tedavide mukozal iyileşmenin indüksiyonu boyunca anemi iyileşmeye devam edeceğinden hastanın yaşam kalitesi de artacaktır.

Cavallaro ve ark.'nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada anti-TNF ile tedavi edilen 21 İBH hastasında tedavi öncesi ve tedavinin altıncı haftasında değerler karşılaştırılmış; demir ve transferrinde artış ve CRP'de azalma saptanmıştır. Yazarlar anti-TNF tedavisinin özellikle kronik hastalık anemisi patogeneğinde yer alan IL-6 üzerinden etkili olduğu ve demir metabolizmasını düzenleyerek anemiyi azalttığını ileri sürmüşlerdir (23). Çalışmamızda her iki hasta grubunda da demir değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir. Transferrin saturasyonu ise tedavi sonrasında yükselmiş olup istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. Bunun nedenini çalışmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlı kalması ile açıklayabiliriz. Birlikte ele alındığında, bu veriler Adalimumab tedavisinin demir metabolizmasını ve ardından İBH'da anemiyi önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir. Bu etki, esas olarak sitokin ağının modülasyonu ile ilişkili görünmektedir.

Adalimumab ilişkili hemolitik anemi, trombositopenik mikroanjyopati ve trombotik trombositopenik purpura geliştiğini gösteren çalışmalara literatürde rastlanmaktadır (15, 24-27). Bizim çalışmamızda da tedavi sonrasında her iki hasta grubunda da Plt değerlerinde istatistiksel anlamlı düşme gözlenmiştir. Fakat bu durum trombositopeni değildi ve tedavi sonrası inflamasyondaki azalmaya bağılandı. Çalışmalarda Adalimumab sonrası İBH hastalarında aktivite skorlarında iyileşme görölmüştür (23, 28). Bizim çalışmamızda da tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ÜK hastalarında pMayo skorları, Crohn hastalarında da HBI skorlarında anlamlı düşüş görölmüştür.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttu. Bunlar çalışmanın retrospektif olması, hasta sayısının azlığı, tüm hastaların hastalık yaşlarının bilinmemesi, çalışmaya dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. aydaki sonuçlarının değerlendirilmiş olmasıdır. Kronik hastalıklarda daha uzun süreli medikal tedaviler uygulanması nedeniyle bu süre kısa kalmaktadır. Ancak biz bu çalışmamızda tedavinin erken dönem sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Tek merkez verisi olduğu için küçük bir İBH hastası grubu çalışmaya dahil edilebildi. Adalimumab tedavisinin etkinliği, tedaviye endoskopik ve histolojik yanıtla ilgili veriler olmadan yalnızca klinik skorlar kullanılarak belirlendi ve bir enflamatuvar belirteç olan fekal kalprotektin tüm hastalarda mevcut olmadığı için değerlendirilemedi. Bu nedenle, tedavi ile klinik semptomlar arasındaki bazı olumlu etkilerin, devam eden mukozal inflamasyonun baskılanmasıyla paralel olmaması mümkündür. Ayrıca çoğu hastada zaten hafif bir aneminin olması tedavinin anemideki etkinliğinin fazla tahmin edilmesine yol açmış olabilir.

Sonuç olarak İBH nedeniyle Adalimumab tedavisi alan hastalarda aneminin düzeliyor olması hastaların yaşam kalitesini de iyileştirecektir. Bu da uzun ve düzenli takip gerektiren bu hastalıkta hastaların tedaviye inancını ve uyumunu arttıracaktır.

Etik onam: Çalışma Sanko Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 21.01.2021 tarih ve 2021/01 nolu etik izni ile yapılmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: NY

Literatür Tarama: NY

Tasarım: NY

Veri toplama: NY

Veri analizi ve yorumlama: NY

Makale yazımı: NY

İçeriğin eleştirel incelenmesi: NY

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Yok

Kaynaklar

- Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014;7:113-20.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(7):987-1003.
- Cassinotti A, Ardizzone S, Porro GB. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Biologics.* 2008;2(4):763-77.
- Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Adalimumab: in Crohn's disease. *BioDrugs.* 2007;21(2):125-32.
- Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica.* 2010;95(2):199-205.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gomez-Ulloa D, Garcia-Alvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):25-36.
- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(12):1660-6.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980; 8;1:514.
- Johnson D, Bayele H, Johnston K, Tennant J, Srai SK, Sharp P. Tumour necrosis factor alpha regulates iron transport and transporter expression in human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.* 2004; 27(1):195-201.
- Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood.* 2002; 15(2):474-82.
- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015;9(3):211-22.
- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGICOR, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141(3):846-53.
- Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;15(10):782-7.
- Ott C, Liebold A, Takses A, Strauch UG, Obermeier F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;(3):595970.
- Rubin DT, Mulani P, Chao J, Pollack PF, Bensimon AG, Yu AP, et al. Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(5):818-25.
- Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schwartz M, et al. The Influence of Anti-tumor Necrosis Factor Agents on Hemoglobin Levels of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1587-93.
- Corrado A, Di Bello V, d'Onofrio F, Maruotti N, Cantatore FP. Anti-TNF-alpha effects on anemia in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(3):302-7.
- Pereira ICP, Sousa NCF, Pereira DMS, Mendes SJF, Muniz TF, Colares VLP, et al. Treatment with either leflunomide or adalimumab reduces anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *An Acad Bras Cienc.* 2018;90(2):2161-6.
- Sakthiswary R, Syahrul Sazliyana S, Mohd Shahrir MS, Shahril NS, Hussein H. Beyond the joints in rheumatoid arthritis: Effects of adalimumab on hematologic and lipid indices. *EXCLI J.* 2012;11:142-9.
- Chaubal A, Pandey V, Choksi D, Poddar P, Ingle M, Phadke A, et al. Anemia in patients with ulcerative colitis in remission: A study from western India. *Indian J Gastroenterol.* 2017;36(5):361-5.

21. Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, Akpınar H. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018; 24(36):4186-96.
22. Hoivik ML, Reinisch W, Cvanarova M, Moum B, group Is. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):69-76.
23. Cavallaro F, Duca L, Pisani LF, Rigolini R, Spina L, Tontini GE, et al. Anti-TNF-Mediated Modulation of Prohepcidin Improves Iron Availability in Inflammatory Bowel Disease, in an IL-6-Mediated Fashion. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:6843976.
24. Falsetti L, Sampaolesi M, Riccomi F, Nitti C. Adalimumab as a potential cause of drug-induced thrombocytopenic microangiopathy. *BMJ Case Rep.* 2020;13(3):32139450.
25. Harada Y, Yamamoto H, Sato M, Kodaira M, Kono T. Autoimmune hemolytic anemia during adalimumab treatment for plaque psoriasis. *Intern Med.* 2015;54(9):1103-4.
26. Sanchez-Pujol MJ, Docampo-Simon A, Moscardo C, Betloch-Mas I. Adalimumab-induced hemolytic anemia in a girl with psoriasis. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):13711.
27. B Zbaras, L N Sam, M C Grimm Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with adalimumab (Humira) treatment in Crohn disease. *Intern Med J.* 2013;43(2):216-7.
28. Loftus EV, Reinisch W, Panaccione R, Berg S, Alperovich G, Bereswill M, et al. Adalimumab Effectiveness Up to Six Years in Adalimumab-naïve Patients with Crohn's Disease: Results of the PYRAMID Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(9):1522-31.

Behçet Hastalarında Paterji Testi

Pathergy Test in Behçet's Disease

Yunus DURMAZ¹ ¹ Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Kliniği, Karabük, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Çalışmanın birincil amacı aktif Behçet Hastalarında (BH), ilk tanı anındaki paterji pozitiflik sıklığını araştırmaktır. İkincil amacı ise paterji durumu ile sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmada 110 BH retrospektif olarak incelendi. Hastaların ilk tanı anındaki sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet), klinik bulguları, paterji test (PT) sonuçları, sedimentasyon (mm/sa) ve C-reaktif protein (CRP) (mg/L) değerleri kayıt edildi. Hastalık semptomlarının başlangıç yaşı < 40 olanlar klasik başlangıçlı, ≥ 40 olanlar geç başlangıçlı BH olarak kabul edildi. Hastalık aktivitesi için Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Skoru kullanıldı.

Bulgular: Yüz on Behçet hastasının 36'sında (%32.7) PT'nin pozitif olduğu görüldü. PT pozitif hastaların 31'inde (%86.1) genital ülser, 9'unda (%25.0) artrit, 7'sinde (%19.4) üveit, 10'unda (%27.8) derin ven trombozu, 10'unda (%27.8) papulopüstüler lezyon, 6'sında (%16.7) eritema nodozum, 1'inde (%2.8) nöroparankimal 1'inde de (%2.8) nörovasküler tutulum mevcuttu. PT negatif olan hastalarda bu sıklıklar sırası ile 66 (%89.2), 19 (%25.7), 22 (%29.7), 19 (%25.7), 12 (%16.2), 7 (%9.5), 2 (%2.7), 1 (%1.4) idi. PT'nin pozitiflik durumu ile klinik bulguların görülme sıklıkları istatistiksel açıdan farklı değildi (p>0.05). PT pozitif hastalarda sedimentasyon (mm/sa) ortanca değeri 16 (2-98) iken CRP (mg/L) ortanca değeri 3.78 (0-126) idi. PT negatif olanlarda bu değerler sırası ile 17.5 (1-108) ve 4.5 (0-121) idi. PT'nin pozitiflik durumu ile sedimentasyon (mm/sa) ve CRP (mg/L) ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık görülemedi (p>0.05). PT pozitif hastalarda, hastalık aktivitesi toplam skoru ortanca değeri 3 (1-6) iken PT negatif olanlarda bu ortanca değer 3 (1-7) idi. PT pozitif ve negatif olan hastalar hastalık aktivitesi toplam skorları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (p=0.494). Klasik yaş başlangıçlı hastalar içerisinde PT'si pozitif olan 34 (%33.3) hasta var iken geç yaş başlangıçlı olanlar içerisinde PT'si pozitif olan 2 (%25.0) hasta vardı. Klasik ve geç başlangıçlı hastalar, PT pozitiflik sıklıkları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (p=1.000).

Sonuç: PT pozitifliğinin hastalığın klinik şiddetini tahmin etmede ve BH için tedaviyi düzenlemede yararı halen tartışmalıdır ve daha fazla araştırma gerekmektedir. Belki de PT'nin duyarlılığını artıracak yeni, standardize test yöntemleri bu belirsizliği çözecek ve klinisyenler için testi daha değerli hale getirecektir.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, Hastalık Aktivitesi, Paterji Testi

Abstract

Background: The primary aim of the study is to investigate the frequency of pathergy positivity in active BD patients at the time of the first diagnosis. Its secondary aim is to compare the status of pathergy with sociodemographic, clinical and laboratory characteristics.

Materials and Methods: In this study, 110 BHs were analyzed retrospectively. Sociodemographic characteristics (age, gender), clinical findings, PT status, sedimentation (mm/hr) and C-reactive protein (CRP) (mg/L) values of the patients at the time of initial diagnosis were recorded. Age of onset of disease symptoms <40 were accepted as classical onset, patients ≥40 as late-onset BD. Krause Behçet's Disease Clinical Activity Score was used for disease activity.

Results: S PT was found to be positive in 36 (32.7%) of 110 patients with Behçet's disease. In PT positive patients; there was genital ulcer in 31 (86.1%), arthritis in 9 (25.0%), uveitis in 7 (19.4%), deep vein thrombosis in 10 (27.8%), papulopustular lesion in 10 (27.8%), erythema nodosum in 6 (16.7%), neuropenychymal involvement in 1 (2.8%) and neurovascular involvement in 1 (2.8%). In PT negative patients, these frequencies were 66 (89.2%), 19 (25.7%), 22 (29.7%), 19 (25.7%), 12 (16.2%), 7 (9.5%), 2 (2.7%) and 1 (1.4%), respectively. The positivity of PT and the frequency of clinical findings were not statistically different (p>0.05). Median value of sedimentation (mm/h) was 16 (2-98), while the median value of CRP (mg/L) was 3.78 (0-126) in PT positive Behçet patients. In PT negative patients, these values were 17.5 (1-108) and 4.5 (0-121), respectively. When the positivity of PT and the median values of sedimentation (mm/hr) and CRP (mg/L) were compared, no significant difference was found (p>0.05). Median value of disease activity total score was 3 (1-6) in PT positive patients, while this median value was 3 (1-7) in PT negative patients. When PT positive and negative patients were compared in terms of disease activity total scores, there was no significant difference (p=0.494). While there were 34 (33.3%) patients with positive PT among classical age-onset patients, there were 2 (25.0%) among those with late onset. When classical and late-onset patients were compared in terms of PT positivity, no significant difference was found (p=1.000).

Conclusions: The benefit of PT positivity in predicting the clinical severity of the disease and regulating treatment for BD is still controversial and requires further research. Perhaps new, standardized test methods that will increase the sensitivity of PT will resolve this uncertainty and make the test more valuable for clinicians.

Key Words: Behçet's disease, Disease Activity, Pathergy Test

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Yunus DURMAZ

Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Romatoloji Kliniği, 78200, Karabük, TÜRKİYE

E-mail: durmaz_y@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 22.02.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 12.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.884782

Giriş

Behçet hastalığı (BH) mukokutanöz tutulum başta olmak üzere çoklu organ tutulumu yapabilen kronik inflamatuvar bir vaskülitir. Çeşitli genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır (1-3). Sınıflama kriterlerinden en fazla tercih edileni, 1990 yılında tanımlanmış olan, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu sınıflama kriterleridir (4). Bu kriterlerin içerisinde paterji testi (PT) pozitifliği de bulunmaktadır.

Paterji reaksiyonu, ilk kez 1937 yılında Blobner tarafından minör travmaya yanıt olarak değişen doku reaktivitesi durumu olarak tanımlanmıştır (5). Paterji lezyonları sıklıkla cilt travması sonrası papül olarak kalabilen veya steril püstüllere ilerleyebilen, eritemli sertleşme ile kendini göstermektedir. PT pozitifliğinin kesin oluşum mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Histopatolojik çalışmalar sonucunda hem dermiste hem de epidermisten sık görülen patolojik bulgu; mikst tip inflamatuvar hücre infiltratlarıdır (6). Birçok hastalıkta PT pozitifliği bildirilse de PT sadece BH sınıflama kriterleri içerisinde kendine yer bulmuştur (4). Bununla birlikte, paterji reaksiyonu sadece deri ile sınırlı değildir ve daha genel olarak, yaralanma sonrası herhangi bir organda hiperreaktivite durumu olarak tanımlanabilir (7). BH'lerde deri dışı bölgelerdeki paterji reaksiyonuna örnek olarak, artrosentezden sonra sinovitin gelişmesi, intraoküler enjeksiyonu takiben üveitin gelişmesi ve vasküler anastomoz cerrahisi sonrası anevrizmaların gelişmesi verilebilir (7).

Behçet hastalığının aktif dönemlerinde coğrafik olarak farklılık göstermekle beraber paterji sıklığı %50-80 arasında bildirilmiştir (8). Klinik gözlemimiz günümüzde ilk tanı anındaki aktif BH'lerde bu sıklığın daha düşük olduğu yönündedir. Bu çalışmanın amacı, BH tanısını kliniğimizde alan hastalarda, ilk tanı anındaki paterji pozitiflik sıklığını araştırmaktır. Ayrıca paterji pozitiflik durumu ile ilk tanı anındaki sosyodemografik, klinik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod

Çalışma başlangıcında, romatoloji kliniğinde 01.09.2016-01.09.2020 tarihleri arasında, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu sınıflama kriterlerine (4) göre BH tanısı almış 18 yaş ve üstü 136 hasta retrospektif olarak incelendi. Dosya bilgileri tam olarak ulaşılabilen 110 BH çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya BH dışındaki diğer inflamatuvar romatolojik hastalığı olanlar ile BH dışında PT pozitifliği yapabilecek hastalığı olanlar (inflamatuvar barsak hastalığı, piyoderma gangrenozum, sweet sendromu gibi nötrofilik dermatozlar vb.), 18 yaşın altında olanlar, gebe olanlar, halihazırda başka bir nedenle immünsüpresan tedavi alanlar dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların ilk tanı anındaki yaş (yıl), cinsiyeti gibi sosyodemografik özellikleri ile ilk tanı anındaki hastalığa ait klinik bulguları [oral aft (OA), genital ülser (GÜ), papülopüstüler lezyonlar

(PPL), eritema nodosum (EN), üveit, derin ven trombozu (DVT), pulmoner arter anevrizması (PAA), Budd Chiari Sendromu (BCS), nörovasküler, nöroparankimal tutulum, gastrointestinal (GİS) tutulum, renal tutulum vb.] kayıt edildi. Hastaların semptom başlangıç yaşı 40'ın altında olanlar klasik başlangıçlı BH olarak kabul edilirken 40 yaş ve üzeri olanlar ise geç başlangıçlı BH olarak kabul edildi (9). Yine hastaların ilk tanı anındaki sedimentasyon (mm/sa) ve C-reaktif protein (CRP) (mg/L) değerleri not edildi.

Paterji testi uygulaması kliniğimizde rutin olarak avasküler ön kol ekstansör yüzüne herhangi bir cerrahi sterilizasyon veya dezenfeksiyon işlemi yapılmadan, 20 gauge'lık enjektör iğnesi ile sağ ve sol kol olmak üzere en az altı ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanmaktadır. Reaksiyonun gelişebilmesi için pikürün dermise kadar incek derinlikte (5mm) ve 45 derecelik açı ile uygulanmasına dikkat edilmektedir. Pikür alanında 24. saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan, 2 mm'den daha büyük eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyon olarak kabul edilirken sadece iğne izi (eritem) var ise negatif olarak kabul edilmektedir (10). Paterji testi sonrası deri reaksiyonu olarak gelişen püstül, papülden daha şiddetli bir reaksiyondur (10). Hastaya uygulanan altı pikür içerisinde en az biri püstül ise püstül saptananlar olarak, sadece papül gelişenler ise papül saptananlar olarak sınıflandırıldı. Ayrıca PT için yapılan altı pikürden kaç tanesinin pozitif geldiği pozitif saptanan pikür sayısı olarak değerlendirildi. İlk tanı anındaki hastalık aktivitesinin belirlenmesinde Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Skoru kullanıldı (11). Bu skorlamaya göre her hafif semptom (OA, GÜ, EN, PPL gibi tipik deri lezyonları ve artralji) için 1 puan, her orta şiddetli semptom (artrit, bacaklarda DVT, anterior üveit, GİS tutulum) için 2 puan ve her şiddetli semptom (posterior üveit / panüveit, retinal vaskülit, arteriyel tromboz, nörobekçet) için 3 puan verilerek, toplam skor elde edildi. Toplam skora göre hastalar düşük (<4), orta (4-6) ve yüksek (≥7) hastalık aktivitesi olmak üzere üç gruba ayrıldı (11).

Çalışma protokolü Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı (tarih: 16.11.2020, karar sayısı: E-77192459-050.99-47176). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-smirnov testi ile karar verildi. Normal dağılan veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca ve minimum-maksimum değerleri verildi. Normal dağılan verilerin karşılaştırılması için Independent sample t-test, normal dağılmayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası farkı belirlemek için Pearson Ki-kare ve Fisher Exact Test kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edildi. Korelasyonun katsayısı şu şekilde yorumlandı (12):

- 0,900 ila 1.000 (-0.900 ila -1.000) = Çok güçlü düzeyde pozitif (negatif) korelasyon

- 0.700 ila .900 (-0.700 ila -0.900) = Güçlü düzeyde pozitif (negatif) korelasyon
- 0.500 ila 0.700 (-0.500 ila -0.700) = Orta düzeyde pozitif (negatif) korelasyon
- 0.300 ila 0.500 (-0.300 ila -0.500) = Düşük düzeyde pozitif (negatif) korelasyon
- 0.000 ila 0.300 (0.000 ila -0.300) = İhmal edilebilir korelasyon

Anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 26 versiyonu kullanıldı (SPSS Inc., IBM Co., and Chicago, IL, USA).

Bulgular

Çalışmaya 64 (% 58.2) erkek ve 46 (% 41.8) kadın hasta dahil oldu. Hastaların yaş ortalaması 31.16 ± 6.97 (yıl) iken CRP ortalama değeri 4.25 (0-126) (mg/L), sedimentasyon ortalama değeri 16.5 (1-108) (mm/sa) idi. Araştırmaya dahil olan hastaların 102'si (%92.7) klasik yaş başlangıçlı iken 8'i (%7.3) geç yaş başlangıçlı hastalardan oluşuyordu.

Tablo 1. Behçet Hastalarına Ait Sosyodemografik, Laboratuvar ve Klinik Bulguların Paterji Test Durumlarına Göre İstatistiksel Açından Karşılaştırılması

	PTP n=36	PTN n=74	p değeri
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl) ortalama \pm SS	31.63 \pm 6.40	30.93 \pm 7.26	0.620 ^a
Cinsiyet n(%)	Erkek	23 (63.9)	41 (55.4)
	Kadın	13 (36.1)	33 (44.6)
Sedimentasyon (mm/sa) ortalama (min-max)	16 (2-98)	17.5 (1-108)	0.873 ^c
CRP (mg/L) ortalama (min-max)	3.78 (0-126)	4.5 (0-121)	0.530 ^c
Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam Skoru ortalama (min-max)	3 (1-6)	3 (1-7)	0.494 ^c
Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Skoruna Göre Hastalık Evrelemesi n(%)	Düşük	31 (86.1)	65 (87.8)
	Orta	5 (13.9)	8 (10.8)
	Yüksek	0 (0)	1 (1.4)
Genital Ülser n(%)	E	31 (86.1)	66 (89.2)
	H	5 (13.9)	8 (10.8)
Artrit n(%)	E	9 (25.0)	19 (25.7)
	H	27 (75.0)	55 (74.3)
Üveit n(%)	E	7 (19.4)	22 (29.7)
	H	29 (80.6)	52 (70.3)
Derin Ven Trombozu n(%)	E	10 (27.8)	19 (25.7)
	H	26 (72.2)	55 (74.3)
Papülopüstüller Lezyon n(%)	E	10 (27.8)	12 (16.2)
	H	26 (72.2)	62 (83.8)
Eritema Nodosum n(%)	E	6 (16.7)	7 (9.5)
	H	30 (83.3)	67 (90.5)
Nöroparankimal Tutulum n(%)	E	1 (2.8)	2 (2.7)
	H	35 (97.2)	72 (97.3)
Nörovasküler Tutulum n(%)	E	1 (2.8)	1 (1.4)
	H	35 (97.2)	73 (98.6)

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, a: Independent sample t-test. b: Pearson χ^2 test, c: Mann Whitney U testi, d: Fisher Exact test, PTP: Paterji Test Pozitifliği, PTN: Paterji Test Negatifliği, CRP: C-Reaktif Protein, E: Evet, H: Hayır, SS: Standart sapma, min: minimum, max: maksimum, mm: milimetre, sa: saat, mg: miligram, L: Litre

Çalışmaya dahil edilen hastaların 36'sında (%32.7) PT pozitifliği saptandı. PT pozitif saptanan hastaların 29'unda (%15.5) paterji testine deri reaksiyonu olarak papül saptanırken 7'sinde (%6.4) püstül saptandı. Hastalara uygulanan 6 pikür içerisinde pozitif saptanan pikür sayısı ortalama değeri 0 (0-3) bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 110'unda (%100) OA, 97'sinde (% 88.2) GÜ, 28'inde (% 25.5) artrit, 29'unda (% 26.4) üveit, 29'unda (% 26.4) DVT, 22'sinde (% 20) PPL,

13'ünde (% 11.8) EN, 3'ünde (% 2.7) nöroparankimal tutulum, 2'sinde (% 1.8) nörovasküler tutulum ile başlangıç mevcuttu. Hiçbir hastada PAA, BCS ve GİS tutulumu ile başlangıç mevcut değildi.

Tablo 2. Behçet Hastalığına Ait Yaş, Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Cinsiyet Açısından İstatistiksel Karşılaştırılması

	Erkek n=64	Kadın n=46	p değeri
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl) ortalama \pm SS	31.03 \pm 6.98	31.34 \pm 7.03	0.816 ^a
Pozitif Saptanan Pikür Sayısı Ortanca (min-max)	0 (0-3)	0 (0-3)	0.512 ^b
Paterji Testine Deri Reaksiyonu n(%)	Papül	21 (32.8)	8 (17.4)
	Püstül	2 (3.1)	5 (10.9)
	Negatif	41 (64.1)	33 (71.7)
Sedimentasyon (mm/sa) ortalama (min-max)	16.5 (2-108)	17 (1-78)	0.682 ^b
CRP (mg/L) ortalama (min-max)	5.49 (0-126)	1.96 (0-121)	0.010 ^b
Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam Skoru ortalama (min-max)	3.5 (2-7)	2.5 (1-6)	0.049 ^b
Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Skoruna Göre Hastalık Evrelemesi n(%)	Düşük	52 (81.3)	44 (95.7)
	Orta	11 (17.2)	2 (4.3)
	Yüksek	1 (1.6)	0 (0)
Genital Ülser n(%)	E	56 (87.5)	41 (89.1)
	H	8 (12.5)	5 (10.9)
Eklem Tutulumu n(%)	E	17 (26.6)	11 (23.9)
	H	47 (73.4)	35 (76.1)
Üveit n(%)	E	23 (35.9)	6 (13.0)
	H	41 (64.1)	40 (87.0)
Derin Ven Trombozu n(%)	E	26 (40.6)	3 (6.5)
	H	38 (59.4)	43 (93.5)
Papülopüstüller Lezyon n(%)	E	11 (17.2)	11 (23.9)
	H	53 (82.8)	35 (76.1)
Eritema Nodosum n(%)	E	3 (4.7)	10 (21.7)
	H	61 (95.3)	36 (78.3)
Nöroparankimal Tutulum n(%)	E	3 (4.7)	0 (0)
	H	61 (95.3)	46 (100)
Nörovasküler Tutulum n(%)	E	2 (3.1)	0 (0)
	H	62 (96.9)	46 (100)

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, a: Independent sample t-test. b: Mann Whitney U testi c: Pearson χ^2 testi, d: Fisher Exact test, E: Evet, H: Hayır, CRP: C-Reaktif Protein, SS: Standart sapma, min: minimum, max: maksimum, mm: milimetre, sa: saat, mg: miligram, L: Litre

Çalışmaya dahil olan BH'li hastaların Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam Skoru ortalama değeri 3 (1-7) idi. Yine bu skora göre hastaların 96'sı (% 87.3) düşük hastalık aktivitesine sahip iken 13'ü (% 11.8) orta hastalık aktivitesine, 1'i de (% 0.9) yüksek hastalık aktivitesine sahipti. Çalışmaya dahil olan hastaların tamamı aktif dönem (düşük, orta veya yüksek) hastalardan oluşuyordu.

Paterji testi pozitifliği olan hastaların yaş ortalaması 31.63 ± 6.40 (yıl) iken PT negatif olan hastaların yaş ortalaması 30.93 ± 7.26 (yıl) idi. Çalışmamızda PT pozitif ve negatif olanlarda; yaş ortalaması bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.620$). PT pozitif olan BH'lerde Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam Skoru ortalama değeri 3 (1-6) iken PT negatif olanlarda bu değer 3 (1-7) idi. PT pozitif ve negatif olanlarda Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam Skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.494$). Tablo 1'de BH'ye ait sosyodemografik, laboratuvar ve klinik bulguların paterji test durumlarına göre istatistiksel açıdan karşılaştırılması görülmektedir. Tablo 2'de Behçet Hastalığına ait yaş, klinik ve laboratuvar bulgularının cinsiyet açısından istatistiksel karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 3'te BH'ye ait cinsiyet, laboratuvar ve klinik bulguların hastalık başlangıç yaş grupları açısından istatistiksel karşılaştırılması görülmektedir.

Tablo 4.'te ise Behçetli hastalarda; hastalık başlangıç yaşı, laboratuvar bulguları, pozitif saptanan pikür sayısı ve hastalık aktivitesi toplam skoru arasındaki istatistiksel ilişki görülmektedir.

Tablo 3. Behçet Hastalığına Ait Cinsiyet, Laboratuvar ve Klinik Bulguların Hastalık Başlangıç Yaş Grupları Açısından İstatistiksel Karşılaştırılması

		Klasik Yaş Başlangıç Grup (<40) n=102	Geç Yaş Başlangıç Grup (≥40) n=8	p değeri ^a
Cinsiyet n(%)	Erkek	59 (57.8)	5 (62.5)	1.000 ^a
	Kadın	43 (42.2)	3 (37.5)	
Paterji Test Durumu n(%)	Pozitif	34 (33.3)	2 (25.0)	1.000 ^a
	Negatif	68 (66.7)	6 (75.0)	
Paterji Testine Deri Reaksiyonu n(%)	Papül	27 (26.5)	2 (25.0)	0.729 ^b
	Püstül	7 (6.9)	0 (0)	
	Negatif	68 (66.7)	6 (75.0)	
Pozitif Saptanan Pikür Sayısı Ortanca (min-max)		0 (0-3)	0 (0-1)	0.430 ^c
Sedimentasyon (mm/sa) ortanca (min-max)		16 (1-108)	23 (1-94)	0.314 ^c
CRP (mg/L) ortanca (min-max)		4.15 (0-126)	5.3 (0-32)	0.963 ^c
Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam Skoru ortanca (min-max)		3 (1-7)	2 (2-6)	0.384 ^c
Krause Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Skoruna Göre Hastalık Evrelemesi n(%)	Düşük	89 (87.3)	7 (87.5)	0.960 ^b
	Orta	12 (11.8)	1 (12.5)	
	Yüksek	1 (1.9)	0 (0)	
Genital Ülser n(%)	E	91 (89.2)	6 (75.0)	0.240 ^a
	H	11 (10)	2 (25.9)	
Artrit n(%)	E	26 (25.5)	2 (25.0)	1.000 ^a
	H	76 (74.5)	6 (75.0)	
Üveit n(%)	E	28 (27.5)	1 (12.5)	0.678 ^a
	H	74 (72.5)	7 (87.5)	
Derin Ven Trombozu n(%)	E	27 (26.5)	2 (25.0)	1.000 ^a
	H	75 (73.5)	6 (75.0)	
Papülopüstüller Lezyon n(%)	E	21 (20.6)	1 (12.5)	1.000 ^a
	H	81 (79.4)	7 (87.5)	
Eritema Nodosum n(%)	E	13 (12.7)	0 (0)	0.592 ^a
	H	89 (87.3)	8 (100)	
Nöroparankimal Tutulum n(%)	E	2 (2.0)	1 (12.5)	0.204 ^a
	H	100 (98.0)	7 (87.5)	
Nörovasküler Tutulum n(%)	E	2 (2.0)	0 (0)	1.000 ^a
	H	100 (98.0)	8 (100)	

anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, a: Fisher Exact Test, b: Pearson χ^2 Test, c: Mann Whitney U testi, E: Evet, H: Hayır, CRP: C-Reaktif Protein, SS: Standart sapma, min: minimum, max: maksimum, mm: milimetre, sa: saat, mg: miligram, L: Litre

Tablo 4. Behçet Hastalarında Hastalık Başlangıç Yaşı, Laboratuvar Bulguları, Pozitif Saptanan Pikür Sayısı ve Hastalık Aktivitesi Toplam Skoru Arasındaki İstatistiksel İlişkisi

		HB Yaşı (yıl)	Sedim (mm/sa)	CRP (mg/L)	PS Pikür Sayısı	Krause BHKAT Skoru
HB Yaşı (yıl)	r	1	0.122	0.081	0.020	-0.022
	p ^a		0.206	0.399	0.838	0.817
Sedim (mm/sa)	r	0.122	1	0.567	-0.013	0.293
	p ^a	0.206		0.000	0.891	0.002
CRP (mg/L)	r	0.081	0.567	1	-0.092	0.301
	p ^a	0.399	0.000		0.340	0.001
PS Pikür Sayısı	r	0.020	-0.013	-0.092	1	-0.070
	p ^a	0.838	0.891	0.340		0.466
Krause BHKAT Skoru	r	-0.022	0.293	0.301	-0.070	1
	p ^a	0.817	0.002	0.001	0.466	

Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$, a: Spearman korelasyon testi, p: p değeri, r: korelasyon katsayısı, HB: Hastalık Başlangıç, Sedim: Sedimentasyon, CRP: C-Reaktif Protein, PT: Paterji Testi, PS: Pozitif Saptanan, BHKAT: Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Toplam, mm: milimetre, sa: saat, mg: miligram, L: Litre

Tartışma

Paterji testi, BH tanısında olası tutulum yerlerini ve prognozu belirlemede kullanılabileceği söylenen tarihi bir testtir (13). PT pozitifliği ile BH'nin klinik aktivitesi arasındaki ilişki literatürde oldukça çelişkilidir. PT pozitifliğinin BH'nin şiddetinden çok testin yapıldığı dönemdeki hasta-

lık aktivitesine bağlı olduğunu savunanlar olduğu gibi hastalık aktivitesi ile ilişkisi olmadığını savunanlarda vardır (14-17).

Literatürde Krause ve ark.larının 43 Behçet tanılı hastada yapmış olduğu bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde PT ile hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyeti, mukokütanöz ve sistemik bulguların (üveit, DVT, artrit, GIS tutulumu, nörobekçet) sıklıkları açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır (15). Bunun aksine Koç ve ark.ları, BH'lilerde yapmış oldukları bir çalışmada, vasküler tutulumu olan ve dolayısıyla daha şiddetli hastalığı olanlar da PT pozitifliğini daha yüksek bulmuşlardır (16).

Assar ve ark.ları 1675 BH'yi dahil ettikleri bir kohort çalışmasında; PT pozitiflik sıklığını (% 50,2), bizim çalışmamız sonuçlarından oldukça yüksek bulmuşlardır (17). Assar ve ark.larının bu çalışmasında ayrıca PT pozitifliği; erkek hastalarda, OA, PPL ve anterior üveit olanlar da daha sık bulunmuşken, retinit ve vaskülit gibi şiddetli organ tutulumu olanlarda bu artmış sıklık bulunmamıştır (17). Assar ve ark.larının çalışmasının, bizim çalışma sonuçlarımız ile uyumlu olan tarafı; PT durumu açısından, hastaların yaş ortalamalarının benzer olmasıdır (17).

Gül ve ark. aktif 80 BH'de, ön kol derisi, oral mukoza ve erkek hastalarda skrotum ve kadın hastalarda ise labium majus derisine PT uygulayarak pozitiflik sıklıklarını araştırmışlardır (18). Bu çalışmada oral PT pozitifliği % 42,5 iken ön kol PT pozitifliği % 18,5, genital PT pozitifliği ise % 7,5 bulunmuştur (18). Literatürde Dilsen ve ark.ları künt iğne ile yapılan PT pozitiflik sıklıklarını, keskin iğne ucu ile yapılabileceği daha yüksek saptamışlardır (10). Kalay ve ark.larında BH'de eş zamanlı olarak intradermal PT'yi üç aşamalı PT (ardışık üç gün, antekübital vene intravenöz punktur ve kalça üst dış kadrana intramüsküler yol ile 1 ml. salin enjeksiyonu yapılmış) ile karşılaştırmış ve sonuç olarak üç aşamalı PT pozitiflik sıklığını (% 43,3), intradermal pozitiflik sıklığından (%30) daha yüksek bulmuşlardır (19). Yine bu çalışmada erkek cinsiyette, üç aşamalı PT pozitifliği daha sık iken, hastalık aktivitesi ile PT pozitifliği arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi herhangi bir farklılık saptanmamıştır (19). Azizlerli ve ark.ları ise yerleşik BH'lerde PT'nin pozitiflik sıklığını %74.5 bulurken yeni tanı almış aktif BH'lilerde % 64.8 olarak bulmuşlardır (20).

Paterji test sonuçlarının popülasyonlar arasında ve hatta aynı popülasyonu inceleyen farklı araştırmacılar arasında büyük ölçüde değiştiği bilinmektedir. BH'de paterji pozitifliği, Orta Doğu, Uzak Doğu ve Akdeniz Havzasını içeren İpek Yolu üzerindeki ülkelerde en yüksektir (21). Aksine, ABD, İngiltere ve diğer Kuzey Avrupa ülkelerinden gelen BH'lerde paterji pozitifliği önemli ölçüde düşük olduğu göze çarpmaktadır (21). Çok sayıda çalışma, 1980'lerden bu yana zaman içinde pozitif PT yaygınlığında bir düşüş olduğunu da göstermiştir (22).

Prosedürde kullanılan iğnenin çapı da testin sonuçlarını etkiler, daha kalın 20 gauge'lık iğneler daha fazla cilt travmasına neden olur ve BH'de pozitif bir sonuca neden olma olasılığını artırır. Ek olarak, iğne batmasından önce cildin

cerrahi olarak temizlenmesinin testi etkilediği ve pozitiflik sıklığının azalmasına neden olacağı da gösterilmiştir (23). Pozitif bir testin yorumlanmasındaki farklılıklar kadar PT uygulama protokolleri üzerinde fikir birliği olmaması da, farklı pozitiflik sıklıklarının gözlenmesine neden olabilir (24).

Behçet hastalarında PT sonucunu etkileyebilecek bir diğer hususta, bazı çalışmalara göre yanlış negatif sonuçları artırabilen kortikosteroid kullanımınıdır (22). Literatürde; BH'lerde, PT sırasında immünsüpresan ilaç kullanılmıyor ise testin yüksek olasılıkla pozitif geleceği bildirilmiştir (25). Bunun aksine, bazı araştırmacılar ise sistemik kortikosteroid kullanımının PT'nin histolojisini veya genel görünümünü değiştirmedeğini savunmuşlardır (12). Bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç dönemine ait veriler sunulduğundan hiçbir hasta immünsüpresif tedavi almıyordu.

Behçet Hastalığı genellikle 15-40 yaş arası genç erişkinleri etkilemekle birlikte farklı yaş gruplarında da görülebilmektedir. Çocukluk çağında ve 40 yaşın üstünde başlaması seyrekdir. Genç erkek hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği ve yaşla birlikte hastalık aktivitesinin azaldığı bilinmektedir (26). Guzelant ve ark.larının yapmış oldukları bir çalışmada geç başlangıçlı ve klasik başlangıçlı BH karşılaştırılmış ve paterji pozitifliği, OA, GÜ, PPL, üveit, artrit sıklığı bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde farklı bulunmaz iken EN sıklığı klasik başlangıçlı grupta daha fazla bulunmuştur (27).

Çalışmamızın limitasyonları, sonuçlarımızın tek merkez verilerinden oluşması ve çalışmanın retrospektif olmasıdır. Çalışmamızın güçlü yönü çalışmaya dahil olan hasta sayımızın yüksek olması, sadece PT'nin pozitif, negatif olma durumu değil aynı zamanda paterji şiddetinin, pozitif saptanan pikür sayısının da gruplar arasında karşılaştırılmış olmasıdır. Yine klasik ve geç başlangıçlı BH'yi kategorize edip hastalığın klinik aktivitesi de dahil olmak üzere bir çok değişkenle karşılaştırmış olmamız da çalışmanın güçlü yönleri arasına eklenebilir.

Sonuç

Bizim çalışmamızı ve literatürdeki diğer çalışmalarını topluca düşündüğümüzde PT pozitifliğinin hastalığın klinik aktivitesini tahmin etmede ve BH için tedaviyi düzenlemede yararının halen tartışmalı olduğunu ve daha fazla araştırma gerektirdiğini ifade etsek yanlış olmayacaktır. Belki de PT'nin duyarlılığını artıracak yeni, standardize test yöntemleri bu belirsizliği çözecek ve biz klinisyenler için testi daha değerli hale getirecektir.

Etik onam: Çalışma protokolü Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı (tarih: 16.11.2020, karar sayısı: E-77192459-050.99-47176). Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yapıldı.

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.D.

Literatür Tarama: Y.D.

Tasarımı: Y.D.

Veri toplama: Y.D.

Veri analizi ve yorumlama: Y.D.

Makale yazımı: Y.D.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: Y.D.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Onder M, Güner MA. The multiple faces of Behçet's disease and its etiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(2):126-36.
2. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. Clin Dermatol. 1999;17(2):209-23; discussion 105-6.
3. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(1):38-42.
4. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335(8697):1078-80.
5. Blobner F. Zurrezidivierenden Hypopyoniritis. Z Augenheilkd 1937;91:129-39.
6. Ozluk E, Balta I, Akoguz O, Kalkan G, Astarci M, Akbay G, et al. Histopathologic Study of Pathergy Test in Behçet's Disease. Indian J Dermatol. 2014 Nov;59(6):630.
7. Askari A, Al-Aboosi M, Sawalha A. Evaluation of pathergy test in North Jordan. Clin Rheumatol. 2000;19(3):249-51.
8. Ozarmagan G, Saylan T, Azizlerli G, Ovül C, Aksungur VL. Re-evaluation of the pathergy test in Behçet's disease. Acta Derm Venereol. 1991;71(1):75-6.
9. Sungur G, Hazirolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S. Late-onset Behçet's disease: demographic, clinical, and ocular features. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2010 Sep;248(9):1325-30.
10. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. Ann Rheum Dis. 1993 Nov;52(11):823-5.
11. Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Adawi M, et al. Behçet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. J Rheumatol. 2001;28(5):1033-6.
12. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. Applied statistics for the behavioral sciences. Houghton Mifflin College Division; 2003.
13. Tunç R, Uluhan A, Melikoğlu M, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, Yazici H. A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2001 Sep-Oct;19(5 Suppl 24):S45-7.
14. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. J Dermatol. 2016 Jun;43(6):620-32.
15. Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(1):71-4.
16. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol. 1992 Mar;19(3):402-10.

17. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, Ghodsi SZ, Nadji A, Shahram F, et al. The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*. 2017;55(2):79-83.
18. Gül U, Gönül M. Oral and genital pathergy in Behçet's disease. *Dermatology*. 2007;215(1):80-1.
19. Kalay Yildizhan İ, Boyvat A. Diagnostic Sensitivity of Different Applications of Pathergy Test for Behçet's Disease. *Arch Rheumatol*. 2019 Apr 15;35(1):29-34
20. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003 Oct;42(10):803-6.
21. Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(4):526-30.
22. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011 Sep;30(9):1151-5. doi:
23. Kutlubay Z, Tüzün Y, Wolf R. The Pathergy Test as a Diagnostic Tool. *Skinmed*. 2017;15(2):97-104.
24. Rahman S, Daveluy S. Pathergy Test. 2020 Jun 9. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan
25. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res*. 2010 Apr;302(3):155-68.
26. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Jan;82(1):60-76.
27. Guzelant G, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yazici H, Seyahi E. Clinical Characteristics of Older Age-Onset Behçet Syndrome Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/clinical-characteristics-of-older-age-onset-behçet-syndrome-patients/>. Accessed February 20, 2021.

Retrospective Analysis of Patients with Isolated Hand Injuries Admitted to the Emergency Department

Acil Servise Başvuran ve İzole El Yaralanması Olan Hastaların Retrospektif Analizi

Ahmet ÇAĞLAR¹ , İlker KAÇER¹ , Mehmet Ali ERYAZGAN² 

¹ Aksaray University Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Aksaray, TURKEY

² Aksaray University School of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Aksaray, TURKEY

Abstract

Background: Hand and wrist injuries account for approximately 10% of all emergency department admissions. Hand traumas, especially hand fractures, are associated with social deprivation except in very young and very old individuals. In this study, we aimed to evaluate the clinical characteristics, risk factors, and the effect of injury on the life of patients admitted to the emergency department for an isolated hand injury.

Materials and Methods: Patients who were admitted to the emergency department due to an isolated hand injury between 1 November 2019 and 1 November 2020 were included in the study. Multivariate logistic regression analysis was used to determine the risk factors of permanent disability.

Results: The study included 205 patients with a mean age of 28.05 ± 10.85 years, and 142 (69.3%) of them were male. The vast majority of patients (n = 149; 72.7%) were in the 18–35 years age group. The mechanism of injury was blunt trauma in 131 (63.9%) patients and penetrating trauma in 65 (31.7%) patients. Amputation was necessary in 25 (12.2%) patients, and 20 (9.8%) patients had a permanent disability. Results of the logistic regression analysis revealed that male sex and penetrating trauma were independent risk factors for permanent disability (p = 0.012 and p < 0.001, respectively).

Conclusions: Evaluation of hand injuries and related factors in our region is important because the results can vary between regions due to differences in lifestyle and working conditions. We found that male sex and penetrating trauma are independent risk factors for permanent disability in patients with isolated hand injury. Preventive measures against such injuries could reduce the permanent disability and related mental and economic burden.

Key Words: Emergency department, Home accident, Isolated hand injury, Night shift, Occupational injury

Öz.

Amaç: El ve el bileği yaralanmaları, tüm acil servis başvurularının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. El travmaları, özellikle el kırıkları, çok genç ve çok yaşlı bireyler dışında sosyal yoksunluk ile ilişkilidir. Bu çalışmada izole el yaralanması ile acil servise başvuran hastaların klinik özelliklerini, risk faktörlerini ve yaralanmanın yaşam üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya, 1 Kasım 2019 ile 1 Kasım 2020 tarihleri arasında izole el yaralanması nedeniyle acil servise başvuran hastalar dahil edildi. Kalıcı engellilik durumunun risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 28,05 ± 10,85 yıl olan 205 hasta dahil edildi ve bunların 142'si (%69,3) erkekti. Hastaların büyük çoğunluğu (n = 149, %72,7) 18-35 yaş grubundaydı. Yaralanma mekanizması 131 (%63,9) hastada künt ve 65 (%31,7) hastada penetran travmaydı. 25 (%12,2) hastada amputasyon gerekiyordu ve 20 (%9,8) hastada kalıcı engellilik durumu mevcuttu. Lojistik regresyon analizinin sonuçları, erkek cinsiyet ve penetran travmaların kalıcı engellilik durumu için bağımsız risk faktörleri olduğunu gösterdi (sırasıyla; p = 0,012 ve p < 0,001).

Sonuç: Bölgemizdeki el yaralanmaları ve ilgili faktörlerin değerlendirilmesi önemlidir çünkü sonuçlar, yaşam tarzı ve çalışma koşullarındaki farklılıklar nedeniyle bölgeler arasında farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızın sonuçları, izole el yaralanması olan hastalarda erkek cinsiyet ve penetran yaralanmaların kalıcı engellilik için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Bu tür yaralanmalara karşı alınacak önleyici tedbirlerin, kalıcı engellilik ve buna bağlı ruhsal ve ekonomik yükü azaltabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Acil servis, Ev kazası, Gece vardiyası, İş kazası, İzole el yaralanması

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Ahmet ÇAĞLAR

Aksaray University Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine
Coglaki Mahallesi 1206. Sokak Park Mahall Sitesi, 68200, Aksaray, TURKEY

E-mail: drcaglar4@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 21.02.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 07.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.884096

Introduction

The hand is a unique organ. We use our hands for almost all our daily life activities and therefore it is the most susceptible to injury (1). Distal upper extremity injuries can vary from simple lacerations to a severely crushed hand including soft tissue and nervous and vascular structures (1,2). Hand and wrist injuries account for approximately 10% of all emergency department (ED) admissions (3). Most of the patients with minor injuries recover without dysfunction in a short time period, whereas patients with complicated injuries require a long treatment duration (4). Hand traumas, especially hand fractures, are associated with social deprivation except in very young and very old individuals (5).

While work accidents are the most common cause of hand injuries in developing countries, home accidents are more common in developed countries (6,7). Work-related hand injuries are usually caused by a mechanical force. Burn, chemical exposure, and electric shock are other injury mechanisms (8). The risk factors include carelessness, lack of maintenance of workplace equipment, lack of personal protective equipment, long working hours, hurry to get the work done, and lack of appropriate training (9).

The clinical features and risk factors of hand injuries can vary between countries, even between regions in the same country. However, hand injuries have not been evaluated previously in our region. Therefore, this study was conducted to evaluate the clinical characteristics, risk factors, and the effect of injury on the life of patients who were admitted to the ED with an isolated hand injury.

Materials and Methods

This retrospective study was carried out in the ED of a regional academic hospital that provides tertiary healthcare services. The study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki and approved by the regional ethics committee (2020/13-48).

Patients who were admitted to the ED due to an isolated hand injury between 1 November 2019 and 1 November 2020 were included in the study. Patients with missing data, with an injury in a part other than the forearm, and with a previous hand injury history were excluded from the study. In addition to the age and sex, time of injury (day or night), cause of injury (fall, home accident, work accident, assault, or traffic accident), mechanism of injury (blunt, penetrating, burn, chemical exposure, or electric shock), injury side (dominant or non-dominant hand), fracture, tendon injury, administered treatment, amputation, and permanent disability were retrospectively reviewed.

Statistical analysis

The data were analyzed using the SPSS (version 22.0) program. Descriptive data are expressed as n (%) for categorical variables and as mean \pm standard deviation (SD) for the non-categorical variable (age). The primary endpoint

was permanent disability. Factors affecting permanent disability were compared using the chi-square or Fischer's exact test. The parameters that had a p-value of <0.2 in the comparison were included in the multivariate logistic regression model. The backward conditional method was used in the regression model. A p-value of <0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results

During the study period, 235 patients were admitted to the ED with an isolated hand injury. Thirty patients were excluded due to missing data, and finally, 205 patients were included in the study. The mean age was 28.05 ± 10.85 years, and 142 (69.3%) patients were male. While most patients ($n = 149$, 72.7%) were between 18 and 35 years, there were 24 (11.7%) patients under 18 years, and 32 (15.6%) patients were over 35 years. In terms of time of admission to the ED, 180 (87.8%) patients were admitted to the ED within the first hour after injury, 17 (8.3%) patients within 1–6 hours, and 8 (3.9%) patients within 6–24 hours.

Hand injuries were more common ($n = 108$, 52.7%) during the daytime (08:00–16:00). The most common cause of hand injury was home accidents ($n = 59$, 28.8%), followed by work accidents ($n = 52$, 25.4%), and falls ($n = 50$, 24.4%). The mechanism of injury was blunt trauma in 131 (63.9%) patients and penetrating trauma in 65 (31.7%) patients. Hand injuries were more common in the non-dominant hand ($n = 107$, 52.2%). Bone fracture was observed in 38 (18.5%) patients, tendon damage in 35 (17.1%) patients, and nerve damage in 10 (4.9%) patients. While non-steroidal anti-inflammatory drugs were sufficient for most patients ($n = 94$, 45.9%), 37 (18%) patients required surgical intervention. Amputation was necessary in 25 (12.2%) patients, and 20 (9.8%) patients had a permanent disability. The injury characteristics of the patients are summarized in Table 1.

In the comparison of patients with and without amputation, there was a statistically significant difference in terms of age, sex, and mechanism of injury ($p = 0.021$, $p = 0.03$, and $p < 0.001$, respectively). There was no statistically significant difference in terms of cause of trauma, time of admission, and dominant hand ($p = 0.127$, $p = 0.332$, and $p = 0.404$, respectively; Table 2).

Table 3 presents the comparison of patients with and without permanent disability. There was a statistically significant difference in terms of age ($p = 0.018$), sex ($p = 0.034$), cause of injury ($p = 0.03$), and mechanism of injury ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in terms of time of admission ($p = 0.103$) and dominant hand ($p = 0.462$).

Table 1. Characteristics of isolated hand-injuries

Age, years, mean ± SD	28.05 ± 10.85
Age group, years, n (%)	
18-35	149 (72.7)
Others	56 (27.3)
Sex, n (%)	
Male	142 (69.3)
Female	63 (30.7)
Time spent from injury to admission, hours, n (%)	
0-1	180 (87.8)
1-6	17 (8.3)
6-24	8 (3.9)
Admission time, n (%)	
00:00-08:00	23 (11.2)
08:00-16:00	108 (52.7)
16:00-00:00	74 (36.1)
Cause of trauma, n (%)	
Home accident	59 (28.8)
Work accident	52 (25.4)
Fall	50 (24.4)
Assault	31 (15.1)
Traffic accident	13 (6.3)
Mechanism of trauma, n (%)	
Blunt	131 (63.9)
Penetrating	65 (31.7)
Burn	4 (2)
Chemical exposure	2 (1)
Electric shock	3 (1.5)
Injured hand, n (%)	
Dominant	98 (47.8)
Non-dominant	107 (52.2)
Fracture, n (%)	38 (18.5)
Tendon damage, n (%)	35 (17.1)
Nerve damage, n (%)	10 (4.9)
Amputation, n (%)	25 (12.2)
Permanent disability, n (%)	20 (9.8)
Treatment, n (%)	
NSAID	94 (45.9)
Primer suture	28 (13.7)
Splint/Plaster	31 (15.1)
Surgical intervention	37 (18)
Stump closure	15 (7.3)

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug

Male sex, penetrating trauma, the age group of 18–35 years, and night (00:00–08:00) trauma remained in the last step of the backward conditional method in multivariate logistic regression analysis. Male sex and penetrating trauma were found to be independent risk factors for permanent disability ($p = 0.012$ and $p < 0.001$, respectively). Table 4 summarizes the results of logistic regression analysis

Of 25 patients who had to undergo amputation, stump closure was performed in 15 (60%) patients, and 10 (40%) patients required surgical intervention. Among 10 patients who underwent surgical intervention, the surgical procedure was successful in seven patients, and permanent disability developed in three patients. In these three patients, the cause of injury was occupational accidents, and all of them were observed in male patients and occurred in the age group of 18–35 years. In 9 out of 15 patients who underwent stump closure, the injury was on the fingertip, and there was no bone or tendon damage. Amputation was required in 18 of 20 patients with a permanent disability, and the remaining two patients, who had a home accident and tendon damage as a result of penetrating trauma, did not require amputation. Surgical intervention was unsuccessful in these two patients.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2021;18(1):121-125.

DOI: 10.35440/hutfd.884096

Table 2. Comparison of patients with and without amputation

	Without amputation	With amputation	p value
Age group, years			0.021
18-35	126 (84.6)	23 (15.4)	
Others	54 (96.4)	2 (3.6)	
Sex			0.03
Male	120 (84.5)	22 (15.5)	
Female	60 (95.2)	3 (4.8)	
Admission time			0.332
00:00-08:00	18 (78.3)	5 (21.7)	
08:00-16:00	96 (88.9)	12 (11.1)	
16:00-00:00	66 (89.2)	8 (10.8)	
Dominant hand			0.404
Yes	88 (89.8)	10 (10.2)	
No	92 (86)	15 (14)	
Cause of trauma			0.127
Home accident	50 (84.7)	9 (15.3)	
Work accident	43 (82.7)	9 (17.3)	
Fall	48 (96)	2 (4)	
Assault	26 (83.9)	5 (16.1)	
Traffic accident	13 (100)	0 (0)	
Mechanism of trauma			<0.001*
Blunt	122 (93.1)	9 (6.9)	
Penetrating	49 (75.4)	16 (24.6)	

Data were presented as n (%). *The comparison was made between blunt and penetrating traumas, as there were no patients with amputation as a result of other trauma mechanisms.

Table 3. Comparison of patients with and without permanent disability

	Without permanent disability	With permanent disability	p value
Age group, years			0.018
18-35	130 (87.2)	19 (12.8)	
Others	55 (98.2)	1 (1.8)	
Sex			0.034
Male	124 (87.3)	18 (12.7)	
Female	61 (96.8)	2 (3.2)	
Admission time			0.103
00:00-08:00	18 (78.3)	5 (21.7)	
08:00-16:00	98 (90.7)	10 (9.3)	
16:00-00:00	69 (93.2)	5 (6.8)	
Dominant hand			0.462
Yes	90 (91.8)	8 (8.2)	
No	95 (88.8)	12 (11.2)	
Cause of trauma			0.03*
Home accident	50 (84.7)	9 (15.3)	
Work accident	44 (84.6)	8 (15.4)	
Fall	50 (100)	0 (0)	
Assault	28 (90.3)	3 (9.7)	
Traffic accident	13 (100)	0 (0)	
Mechanism of trauma			<0.001**
Blunt	128 (97.7)	3 (2.3)	
Penetrating	48 (73.8)	17 (26.2)	

Data were presented as n (%). *Permanent disability in falls are statistically significantly lower in post-hoc analysis. **The comparison was made between blunt and penetrating traumas, as there were no patients with permanent disability as a result of other trauma mechanisms.

Table 4. Logistic regression analysis for permanent disability predictors

	Wald	Odds ratio (95% CI)	p Value
18-35 years	3.335	7.22 (0.86-60.38)	0.068
Male sex	6.255	7.63 (1.55-37.55)	0.012
Penetrating traumas	21.177	27.17 (6.65-110.91)	<0.001
00:00-08:00	3.358	4.61 (0.89-23.66)	0.067

Discussion

Hand injuries generally affect the active young population, and these injuries can cause serious disability due to the complex anatomy of the hand (7,10). In addition to the

long recovery and rehabilitation period, temporary or permanent loss of productivity also constitutes an important economic burden (4,11). Furthermore, loss of productivity negatively affects the psychosocial well-being of the person (12).

In this study, similar to previous literature reports, hand injuries mostly affected male individuals in the age group of 18–35 years (1,2,6,7). Only 30.7% female patients had hand injuries. While this rate is similar to that in developed countries such as the Netherlands and Denmark, it is higher than that in countries such as Nigeria and India (10,11,13). The differences in the number of female patients presenting with hand injuries reflect the cultural diversity of the countries, the participation of women in business life, and the accessibility of health services. In our study, most patients with a permanent disability were male, and male sex was an independent risk factor for permanent disability.

Hand injuries can occur because of many factors, ranging from geographical conditions to the production areas of industrial establishments in the region. Home accidents and sports injuries seem to be the most common causes of hand injuries in countries where occupational health protocols are implemented and measures to prevent occupational accidents are developed (11,14). However, in a study conducted in Nigeria, the most common cause of hand injuries was reported as traffic accidents (13). In Turkey, while home accidents and falls were the most common causes in studies carried out in Denizli and Ankara, occupational accidents were reported as the most common cause in a study from Afyon (3,15,16). In our study, the most common cause of hand injuries was home accidents ($n = 59$, 28.8%). Occupational accidents and falls were observed in 52 (25.4%) and 50 (24.4%) patients, respectively. Considering patients with minor hand injury who were not admitted to the ED in the fear of losing their job, occupational accidents constitute a significant part of hand injuries. Periodic training on occupational health and safety can reduce occupational accidents and related hand injuries, complications, and costs.

Penetrating trauma was reported as the most common mechanism of hand injuries in various countries (1,7,13). However, in Turkey, blunt trauma was reported as the most common mechanism, and penetrating trauma was the cause of hand injury in 25–32.6% cases (15,17). At home, penetrating trauma injuries may usually occur during kitchen work as superficial incisions, which do not result in a permanent disability. However, at workplaces, they usually occur when working with a machine with sharp or heavy metal parts and usually require amputation or lead to permanent disability (7,9,10). In this study, most patients had blunt trauma similar to that reported in

other studies from Turkey. However, penetrating trauma was an independent risk factor for permanent disability. These results may be related to textile and heavy industry

factories in our region. Prevention measures should be improved in such workplaces to reduce penetrating injuries and permanent disability.

The most dramatic complications of hand injuries are amputation and permanent disability. A study carried out in America reported that amputation was required in 2% of finger traumas (14). The incidence of amputation was 3% in a hand surgery clinic in France (18). In this study, we included patients with isolated hand injuries, and the amputation rate was 12.2%, which seems higher than the values reported in the literature. With developments in microsurgery technology, the success rate of replantation after total amputation is more than 80%. Although there is no absolute contraindication for undergoing microsurgery, delayed treatment can decrease the success rate (18,19). In our study, all patients who needed amputation were admitted to the ED within the first hour of injury, and the replantation success rate was 70%. The long-term effects of finger loss are not entirely clear. Bhat et al. reported a loss of 43.3% in grip strength and 33.6% in compression strength after finger loss. In addition, they reported an average recovery time of 13 weeks before the patient can start working again after a finger loss (20). Furthermore, direct and indirect costs resulting from hand injuries adversely affect healthcare costs (21). Therefore, it is important to identify injuries and risk factors resulting in an amputation or permanent disability. According to our results, male sex and penetrating trauma were independent risk factors for permanent disability in our region. In the city center, heavy industries are mainly in the textile sector. However, in rural areas, farming is generally the main source of income. Education seminars on penetrating trauma injuries could be conducted for people working in these sectors to prevent permanent disability after hand injuries.

This study has several limitations due to its retrospective nature. First, the number of patients included in the study was small because patients who had a minor hand injury were not admitted to the hospital. In addition, the causes of hand trauma could not be analyzed in detail. For example, it was not known whether occupational accidents resulted because of carelessness or lack of suitable equipment. The detailed mechanism of penetrating trauma injuries can be the main focus of future studies to identify and prevent hand injuries and related complications.

In conclusion, evaluation of hand injuries and related factors in our region is important because the results can vary between regions due to differences in lifestyle and working conditions. Male sex and penetrating trauma are independent risk factors for permanent disability among patients with isolated hand injuries. We believe that measures to prevent such injuries could reduce the rate of permanent disability and related mental and economic burden.

Ethical Approval: Aksaray University School of Medicine Scientific Research Evaluation Committee (Date 18/12/2020 Number: 2020/13-48).

Author Contributions:

Concept: A.Ç.

Literature Review: A.Ç., İ.K.

Design : A.Ç.

Data acquisition: İ.K., M.A.E.

Analysis and interpretation: A.Ç., M.A.E.

Writing manuscript: A.Ç.

Critical revision of manuscript: A.Ç., M.A.E., İ.K.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.



Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Abebe MW. Common causes and types of hand injuries and their pattern of occurrence in Yekatit 12 Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Pan Afr Med J.* 2019;33:142.
2. Ihekire O, Salawu SA, Opadele T. International surgery: causes of hand injuries in a developing country. *Can J Surg.* 2010;53(3):161-6.
3. Şahin F, Akca H, Akkaya N, Zincir ÖD, Işık A. Cost analysis and related factors in patients with traumatic hand injury. *J Hand Surg Eur Vol.* 2013;38(6):673-9.
4. Rosberg HE, Carlsson KS, Dahlin LB. Prospective study of patients with injuries to the hand and forearm: costs, function, and general health. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2005;39(6):360-9.
5. Horton TC, Dias JJ, Burke FD. Social deprivation and hand injury. *J Hand Surg Eur Vol.* 2007;32(3):256-61.
6. Larsen CF, Mulder S, Johansen AM, Stam C. The epidemiology of hand injuries in The Netherlands and Denmark. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(4):323-7.
7. Trybus M, Lorkowski J, Brongel L, Hladki W. Causes and consequences of hand injuries. *Am J Surg.* 2006;192(1):52-7.
8. Bhatti DS, Ain NU, Fatima M. Occupational Hand-Related Injuries at a Major Tertiary Care Burn and Reconstructive Center in Pakistan. *Cureus.* 2020;12(9):e10444.
9. Chow CY, Lee H, Lau J, Yu IT. Transient risk factors for acute traumatic hand injuries: a case-crossover study in Hong Kong. *Occup Environ Med.* 2007;64(1):47-52.
10. Gupta A, Gupta AK, Uppal SK, Mittal RK, Garg R, Aggarwal N. Demographic profile of hand injuries in an industrial town of north India: a review of 436 patients. *Indian J Surg.* 2013;75(6):454-61.
11. de Putter CE, van Beeck EF, Polinder S, Panneman MJ, Burdorf A, Hovius SE, et al. Healthcare costs and productivity costs of hand and wrist injuries by external cause: A population-based study in working-age adults in the period 2008-2012. *Injury.* 2016;47(7):1478-82.
12. De Sousa A, Sonavane S, Kurvey A, Kukreja S, Shah N. Psychological issues in hand trauma. *Asian J Psychiatr.* 2013;14(1):3-14.
13. Olaitan P, Oseni G, Olakulehin O. Pattern of hand injuries in osogbo, South-west Nigeria. *J West Afr Coll Surg.* 2011;1(3):15-25.
14. Ootes D, Lambers KT, Ring DC. The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States. *Hand.* 2012;7(1):18-22.
15. Aslan A, Aslan İ, Özmeriç A, Atay T, Çaloğlu A, Konya MN. Acil El Yaralanmalarında Deneyimlerimiz: 5 Yıllık Verilerin Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2013;12(5):563-70.
16. Oğuz AB, Polat O, Günalp M, Aygün Z, Genç S. Acil Servise Başvuran El ve El Bileği Yaralanmalı Hastaların Maliyetlerinin İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2017;70(3):195-9.
17. Şakrak T, Mangır S, Körmutlu A, Cemboluk Ö, Kıvanç Ö, Tekgöz A. 1205 El Yaralanması Olgusunun Retrospektif Analizi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi (Turk J Plast Surg).* 2010;17(3):134-8.
18. Pomares G, Coudane H, Dap F, Dautel G. Epidemiology of traumatic upper limb amputations. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018;104(2):273-6.
19. Ma Z, Guo F, Qi J, Xiang W, Zhang J. Effects of non-surgical factors on digital replantation survival rate: a meta-analysis. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(2):157-63.
20. Bhat AK, Acharya AM, Narayanakurup JK, Kumar B, Nagpal PS, Kamath A. Functional and cosmetic outcome of single-digit ray amputation in hand. *Musculoskeletal Surg.* 2017;101(3):275-81.
21. Robinson LS, O'Brien L. Description and cost-analysis of emergency department attendances for hand and wrist injuries. *Emerg Med Australas.* 2019;31(5):772-9.

Determination of Shock Index Reference Values for Prepartum and Early Postpartum Period in Vaginal Delivery: A Prospective, Cross-sectional Study

Vajinal Doğumda Prepartum ve Erken Postpartum Dönem İçin Şok İndeks Referans Değerlerinin Belirlenmesi: Prospektif, Kesitsel Çalışma

İhsan BAĞLI¹ , İbrahim ANDAN² 

¹ University of Health Sciences Diyarbakir Gazi Yasargil Research and Training Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakir, TURKEY

² Department of Anesthesiology and Reanimation, Dicle University Medical Faculty, Diyarbakir, TURKEY

Abstract

Background: The study aims to determine the variation of shock index (SI) before and after vaginal delivery and establish standard reference values in mothers who have not postpartum hemorrhage.

Materials and Methods: A total of 2534 women who delivered vaginally were enrolled in the study. This prospective cross-sectional study was completed between November 2018 and September 2019 in our referral hospital. The exclusion criteria were anemia, cesarean delivery, maternal heart diseases, maternal thyroid disease, gestational hypertensive disorders, patients received epidural anesthesia, and less than a 34 week 0 day gestation, patients who had postpartum hemorrhage (PPH). We defined PPH as blood loss > 1000 ml at the time of delivery. All patients' SI (heart rate/systolic blood pressure) were measured prepartum and at the 30th minutes, 1st and 2nd-hour postpartum period. Shock index reference ranges were measured separately according to BMI, age, and parity groups.

Results: 10136 SI values were assessed. The mean age \pm SD was 27.28 \pm 5.95 years. The mean BMI \pm SD was 24.89 \pm 4.87 kg/m². The prepartum and postpartum 30th minutes, 1st hour, and 2nd hour mean shock index values were 0.76 \pm 0.07; 0.85 \pm 0.12; 0.84 \pm 0.12 and 0.81 \pm 0.12 respectively. The variation in SI values was significant by the Tukey test (P < 0.05).

Conclusions: For SI to be a diagnostic character in the issue of PPH, reference values must be known, so in this study shock index reference percentile ranges and mean \pm standard deviation of SI values were established.

Key Words: Pregnancy, Shock index, Vaginal delivery

ÖZ.

Amaç: Vajinal doğumda doğum öncesi ve doğum sonrası erken dönemde postpartum kanaması tanısı almamış annelerde şok indeks referans değerlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışma prospektif kesitsel çalışma olarak tasarlandı. Kasım 2018 ve Eylül 2019 tarihleri arasında 2534 vajinal doğum yapmış hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak; anemi, sezaryen doğum, epidural anestezi uygulanmış hastalar, annede kalp hastalığı, gebeliğin hipertansif hastalıkları, annede tiroid hastalığı, 34 hafta altı doğumlar ve postpartum kanama tanısı almış olmak olarak belirlendi. Postpartum kanama tanısı olarak yaklaşık 1000 ml üzerindeki kanama sınır değeri olarak belirlendi. Şok indeks değerleri, kalp hızı/sistolik kan basıncı olarak hesaplandı. Hastaların doğum öncesi aktif travaydaki şok indeks değerleri ve doğum sonrası 30. dk, 1. saat ve 2. saat şok indeks değerleri not edildi. Şok indeks değerlerinin referans aralıkları hastaların vücut kitle indeksleri, yaşları ve önceki doğum sayılarına göre de ayrıca belirlendi.

Bulgular: 10136 şok indeks değeri hesaplandı. Hastaların ortalama \pm standart sapma yaşı 27.28 \pm 5.95 olarak saptandı. Hastaların ortalama \pm standart sapma vücut kitle indeksi 24.89 \pm 4.87 olarak bulundu. Doğum öncesi ve doğum sonrası 30. dk, 1. saat ve 2. saat şok indeks ortalama \pm standart sapma değerleri sırasıyla 0.76 \pm 0.07; 0.85 \pm 0.12; 0.84 \pm 0.12 ve 0.81 \pm 0.12. Bu değerler arasındaki farklılık, Tukey testi kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Sonuç: Şok indeks değerlerinin postpartum kanama için tanı koydurucu bir belirteç olarak kullanılabilmesi için kanaması olmayan vajinal doğum yapmış normal popülasyonda değerlendirilmesi ve referans aralıklarının belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda şok indeks referans değerlerinin yüzdelerik değer aralıkları ve ortalamaları belirlenmiş ve tablolar halinde sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Şok index, Vajinal doğum

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. İhsan BAĞLI

Diyarbakir Gazi Yasargil Eğitim
Arastirma Hastanesi Ek Bina, Urfa Yolu,
Baglar, 21090 Diyarbakir/TURKEY

E-mail: ihsanbagli@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 25.03.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 05.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.903404

Introduction

The first description of shock index (SI), which is obtained by dividing the heart rate by the systolic blood pressure, was made in 1967 by Allgöwer and Burri. Their study did not include pregnant individuals; their participants were diagnosed with gastrointestinal hemorrhage (1). Normal range of SI was stated as 0.5-0.7 for healthy adults in another study and in the another current study, for patients were not pregnant but were followed up for sepsis, the cut off value of the shock index for the initiation of inotropic agent was found to be 1. (2, 3). However, pregnancy induces substantial changes regarding the cardiovascular system. Therefore the shock index in pregnancy is different from a non-pregnant adult even during different periods of pregnancy (4). In pregnant women the blood volume increases by 4700–5200 mL and reaches the maximum value at 32nd week of pregnancy. Additionally, cardiac output rises by approximately 50% during pregnancy, increasing from 4.6 to 8.7 L/min on average. The peak of cardiac output occurs between 25 and 35 weeks and then remains stable until delivery (5, 6).

In obstetric populations, the SI was first used to identify the severity of blood loss in ectopic pregnancy (7). Postpartum hemorrhage (PPH) remains the leading cause of maternal death and morbidity worldwide (8). Most deaths due to hemorrhage happens at the postpartum period in both high-income (49.1%) and low/middle-income countries (73%) (9).

In the face of this serious vital problem, sometimes health care workers can be delayed at first intervention and take action only when the bleeding becomes significant. Health workers often have difficulty describing PPH to each other. Confirmation of this prediction sometimes requires a laboratory test before initiating treatment. Moreover there is still controversy between different organisations. The World Health Organization (WHO) describes PPH for vaginal delivery as above 500 ml blood loss and for a cesarean section as above 1000 ml blood loss, whereas the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) defined PPH as blood loss > 1000 ml at the time of delivery, independent of the mode of delivery in their recent practice bulletin number 183 (10, 11). This bleeding above 1000 ml corresponds to decreasing 10% in hematocrit and it has been proposed as an alternative marker to define significant hemorrhage. However, the changing hematocrit concentrations are often delayed to respond hemorrhage and may not reflect current hematologic status, and may not be useful in the setting with acute haemorrhage (11).

Instead of the WHO's recommendation about the definition of PPH as blood loss above 500 ml in vaginal delivery, and low accuracy of visual estimation of blood loss for PPH (10, 12), an article published in the year of 2018 at the American Journal of Obstetrics and Gynecology emphasized that shock index can be more useful for defining PPH (13). According to many studies which accepted PPH as

blood loss above 500 ml in vaginal delivery, SI greater than 0.9 confirmed the diagnosis of postpartum hemorrhage requiring transfusion (14-16). No study discusses SI values according to ACOG's new PPH definition as blood loss > 1000 ml at the time of delivery, regardless of the mode of delivery. Hence we aimed to define the normal standard ranges of SI values at prepartum and postpartum 30th minutes, 1st hour, and 2nd hour in vaginal delivery when PPH was accepted as blood loss above 1000 ml.

Materials and Methods

This is a prospective, cross-sectional study. Data were collected between December 2018 and June 2019 at our tertiary referral center. The study was approved by the local ethics committee (Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital clinical research ethics committee Date: 26/10/2018 protocol number: 166). In that time interval, 10955 deliveries occurred. Active management protocol was applied to each patient for the third stage of labor 15. We collected our data during 24-hour delivery room shift. Over that the study period, we managed the labor process of 3541 patients, 477 of them were excluded from the study because they underwent cesarean section.

Data of 3064 pregnant women who delivered vaginally without epidural anesthesia were collected. Postpartum hemorrhage was excluded by visual estimation of blood loss, and this method was confirmed with less than 10% decrease in hematocrit level, which was routinely monitored with complete blood count test at six hours after delivery. A decrease of more than 10 percent in prepartum and postpartum hematocrit indicates an average of over 1000 ml of bleeding. So that, we used the recommendation of ACOG for the definition of PPH as >1000 ml blood loss at the time of vaginal delivery (11). So, 180 patients with PPH who had more than 10% decrease in hematocrit level or had blood loss accompanied by signs or symptoms of hypovolemia despite less than 10% decreased hematocrit levels were excluded.

156 patients with chronic hypertension, 62 patients with transfused prepartum due to anemia, 36 instrumental delivery with vacuum, 96 patients with preeclampsia were excluded from the remaining 2884 women; therefore, 2534 patients were enrolled. With the birth of the fetus, 2534 patients were started with 1000 cc of 0.9% NaCl with 20 U of oxytocin intravenously, set to 150 ml per hour according to ACOG recommendation (17).

The demographic characteristics of all patients, including age, parity, and body mass index (BMI), were recorded. Heart rate, and systolic and diastolic blood pressure were taken when the pregnant were admitted to the labor room (prepartum), and all measures were taken again at 30th minutes, 1 hour, and 2 hours after delivery, with an automated monitor.

Age groups were divided as ≤19 (n:218), 20–24 (n:696), 25–

29 (n:748), 30–35 (n: 496) and ≥ 35 (n: 340). BMI groups were divided as 18 (n:248), 19–24 (n:1098), 25–29 (n:762), and 30–34 (n:426). Parity groups were divided as nulliparity (n:760), multiparity (delivery number 1-4) (n:1538), and grand-multiparity (delivery number ≥ 5) (n:236).

Statistical analysis was made using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software Program. Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, and interquartile range), as well as the uni-directional variance analysis, were used when the variables showed normal distribution tested by Shapiro – Wilk normality test. To identify variation among the prepartum and postpartum periods, the mean of SI values observed for the following intervals were used in the analysis: prepartum and postpartum 30th min, 1st hour, 2nd hour. The differences in SI values were evaluated by analysis of the Tukey test for independent measurements ($p < 0.05$ was accepted significant). According to age, BMI, and parity, the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 95th percentiles of SI values were calculated for each group.

Results

A total of 2534 women were included, and 10136 values of SI were processed. The mean patient's age \pm SD was 27.28 ± 5.95 years. The mean BMI \pm SD was 24.89 ± 4.87 kg/m². The prepartum, and 30th min, 1st and 2nd hour postpartum mean SI values were 0.76 ± 0.07 ; 0.85 ± 0.12 ; 0.84 ± 0.12 and 0.81 ± 0.12 respectively. There were significant differences between prepartum and postpartum SI values ($p < 0.05$). Postpartum 30 min and 1st hour mean SI values were significantly higher than the other SI values ($p < 0.05$). These findings are presented in Table 1.

Table 1. Patients' Descriptive Characteristics

N (2534)	Mean \pm SD	Median (IQR)	Min.	Max.
Age (year)	27.28 \pm 5.95	26 (23-32)	16	46
Gravidity	2.79 \pm 1.70	3 (1-4)	1	13
Parity	2.32 \pm 1.65	2 (1-3)	0	12
BMI (kg/m ²)	24.89 \pm 4.87	24 (21-28)	17	38
Prepartum SI	0.76 \pm 0.07 ^a	0.76 (0.72-0.8)	0.49	1.02
Postpartum 30th min. SI	0.85 \pm 0.12 ^{a,b}	0.86 (0.78-0.91)	0.44	1.03
Postpartum 1th hour SI	0.84 \pm 0.12 ^{a,b}	0.84 (0.78-0.86)	0.43	1.04
Postpartum 2nd hour SI	0.81 \pm 0.12 ^a	0.81 (0.69-0.84)	0.41	1.01

^a There were significant differences between prepartum and postpartum SI (Shock Index) values by Tukey test ($p < 0.05$)

^b Postpartum 30 min and 1st hour mean SI values were significantly higher than the other SI values by Tukey test ($p < 0.05$)

There were 532 (21% of total birth) patients with episiotomy. A total of 760 patients (30% of total birth) were primiparous. Table 2 shows the percentiles of SI stratified by maternal age group.

Table 3 shows the percentiles of SI stratified by parity group, and Table 4 illustrates the percentiles of SI among patients in the BMI group. There were significant differences between ≤ 19 age group and others.

Table 2. Reference values of shock index (SI) according to age groups

	Age (year)	Percentiles						
		5 P	10 P	25 P	50 P	75 P	90 P	95 P
Prepartum SI	<19	0,632	0,655	0,709	0,740	0,800	0,820	0,861
	20-24	0,636	0,667	0,709	0,760	0,800	0,840	0,860
	25-29	0,655	0,667	0,717	0,760	0,800	0,840	0,860
	30-35	0,615	0,667	0,720	0,764	0,800	0,844	0,881
	>35	0,633	0,667	0,709	0,762	0,800	0,844	0,860
Postpartum 30th min. SI	<19	0,661	0,691	0,776	0,860	0,925	1,020	1,082
	20-24	0,691	0,709	0,778	0,855	0,900	1,000	1,040
	25-29	0,691	0,709	0,782	0,860	0,918	0,980	1,020
	30-35	0,664	0,700	0,782	0,860	0,907	1,000	1,043
	>35	0,683	0,720	0,782	0,860	0,900	0,980	1,020
Postpartum 1th hour SI	<19	0,718	0,727	0,781	0,860	0,920	1,044	1,139
	20-24	0,673	0,720	0,764	0,840	0,909	0,980	1,025
	25-29	0,690	0,727	0,780	0,847	0,920	0,980	1,022
	30-35	0,670	0,709	0,764	0,840	0,920	0,980	1,042
	>35	0,691	0,720	0,782	0,840	0,891	0,980	1,020
Postpartum 2nd hour SI	<19	0,699	0,750	0,791	0,860	0,956	1,110	1,045
	20-24	0,727	0,760	0,800	0,860	0,956	1,050	1,111
	25-29	0,727	0,764	0,800	0,860	0,933	1,030	1,089
	30-35	0,700	0,740	0,782	0,860	0,926	1,020	1,089
	>35	0,727	0,764	0,791	0,847	0,927	1,000	1,089

Table 3. Reference values of shock index (SI) according to parity groups

	Parity	Percentiles						
		5 P	10 P	25 P	50 P	75 P	90 P	95 P
Prepartum SI	Nulliparaous	0,631	0,665	0,709	0,760	0,800	0,840	0,867
	1-4 Multiparaous	0,636	0,667	0,717	0,760	0,800	0,840	0,860
	>5 Grand Multiparaous	0,631	0,655	0,683	0,753	0,800	0,840	0,889
Postpartum 30th min SI	Nulliparaous	0,691	0,709	0,782	0,860	0,933	1,040	1,100
	1-4 Multiparaous	0,686	0,709	0,782	0,860	0,909	0,980	1,020
	>5 Grand Multiparaous	0,629	0,700	0,764	0,835	0,882	1,000	1,020
Postpartum 1st hour SI	Nulliparaous	0,720	0,730	0,800	0,870	0,920	1,002	1,080
	1-4 Multipar	0,673	0,720	0,767	0,840	0,920	0,980	1,040
	>5 Grand Multipar	0,662	0,717	0,764	0,828	0,900	0,980	1,020
Postpartum 2nd hour SI	Nulliparaous	0,727	0,766	0,800	0,860	0,927	1,059	1,020
	1-4 Multiparaous	0,727	0,760	0,800	0,860	0,950	1,030	1,091
	>5 Grand Multiparaous	0,673	0,727	0,782	0,842	0,927	1,030	1,011

≤ 19 age group had higher SI values at postpartum 1st and 2nd hour ($p: 0.009$) and detailed values were shown in table 5. There were significant differences between nulliparity and multiparity for postpartum 30. min. ($p: 0.002$) and postpartum 1st hour ($p: 0.001$) respectively. Nulliparity had higher SI values for mentioned times and detailed information stated in table 6.

There were no significant differences between BMI groups for SI values ($p: 0.083$ for prepartum SI, $p: 0.136$ for postpartum 30. min SI, $p: 0.623$ for postpartum 1st hour, $p: 0.893$ for postpartum 2nd hour), detailed values were shown at table 7.

Table 4. Reference percentile values of shock index (SI) according to BMI groups

	BMI (kg/m ²)	Percentiles						
		5 P	10 P	25 P	50 P	75 P	90 P	95 P
Prepartum SI	<18	0,655	0,670	0,727	0,780	0,800	0,840	0,860
	19-24	0,636	0,667	0,719	0,760	0,800	0,844	0,880
	25-29	0,633	0,667	0,709	0,760	0,800	0,820	0,860
	30-34	0,634	0,667	0,709	0,760	0,800	0,840	0,860
Postpartum 30th min. SI	<18	0,673	0,728	0,800	0,873	0,940	1,018	1,060
	19-24	0,683	0,709	0,782	0,860	0,909	0,980	1,020
	25-29	0,683	0,709	0,780	0,860	0,900	1,000	1,060
	30-34	0,691	0,709	0,780	0,860	0,900	0,980	1,060
Postpartum 1th hour SI	<18 B	0,671	0,709	0,782	0,860	0,920	1,000	1,055
	19-24	0,691	0,727	0,780	0,840	0,920	0,980	1,020
	25-29	0,670	0,720	0,764	0,840	0,920	0,980	1,054
	30-34	0,694	0,733	0,764	0,840	0,911	0,980	1,040
Postpartum 2nd hour SI	<18	0,727	0,759	0,782	0,860	0,954	1,030	1,111
	19-24	0,727	0,764	0,800	0,860	0,940	1,023	1,090
	25-29	0,700	0,744	0,782	0,860	0,940	1,056	1,011
	30-34	0,700	0,764	0,800	0,860	0,933	1,025	1,089

Table 5. Shock index values between age groups

	Age	N	Mean±SD	Median (IQR)	Min	Max
Prepartum SI	<19	218	0,749±0,079	0,740 (0,710-0,800)	0,49	1,02
	20-24	696	0,756±0,068	0,760 (0,710-0,800)	0,51	1,02
	25-29	784	0,757±0,067	0,760 (0,720-0,800)	0,49	0,91
	30-35	496	0,758±0,083	0,764 (0,720-0,800)	0,49	1,02
	>35	340	0,757±0,076	0,762 (0,710-0,800)	0,49	1,02
	p* 0,643					
Postpartum 30.min SI	<19	218	0,859±0,144	0,760 (0,780-0,930)	0,44	1,14
	20-24	696	0,851±0,117	0,860 (0,780-0,900)	0,55	1,10
	25-29	784	0,851±0,111	0,855 (0,780-0,920)	0,44	1,04
	30-35	496	0,848±0,121	0,860 (0,780-0,910)	0,44	1,02
	>35	340	0,846±0,110	0,860 (0,780-0,900)	0,44	1,02
	p* 0,765					
Postpartum 1th hour SI	<19	218	0,874±0,145	0,860 (0,780-0,920)	0,43	1,13
	20-24	696	0,847±0,111	0,860 (0,760-0,910)	0,60	1,08
	25-29	784	0,854±0,113	0,860 (0,780-0,920)	0,43	1,03
	30-35	496	0,846±0,121	0,840 (0,760-0,920)	0,43	1,14
	>35	340	0,842±0,100	0,847 (0,780-0,890)	0,43	1,09
	p* 0,009					
Postpartum 2nd hour SI	<19	218	0,892±0,139	0,840 (0,790-0,960)	0,64	1,16
	20-24	696	0,883±0,124	0,840 (0,800-0,960)	0,55	1,08
	25-29	784	0,878±0,115	0,840 (0,800-0,930)	0,62	1,06
	30-35	496	0,867±0,115	0,860 (0,780-0,930)	0,64	1,08
	>35	340	0,866±0,107	0,860 (0,790-0,930)	0,62	1,01
	p* 0,018					

*Unidirectional Variance Analysis

Table 6. Shock index values between parity groups

		N	Mean±SD	Median (IQR)	Min.	Max.
Prepartum SI	Nullipar	760	0,75±0,073	0,760 (0,709-0,800)	0,540	0,910
	1-4 Multi-par	1538	0,758±0,071	0,760 (0,717-0,800)	0,490	1,020
	>5 Grand Multipar	236	0,752±0,085	0,753 (0,683-0,800)	0,490	1,020
	p* 0,138					
Postpartum 30.min SI	Nullipar	760	0,871±0,138	0,860 (0,782-0,933)	0,640	1,02
	1-4 Multi-par	1538	0,849±0,112	0,860 (0,782-0,909)	0,440	1,02
	>5 Grand Multipar	236	0,839±0,131	0,835 (0,764-0,882)	0,440	0,91
	p* 0,002					
Postpartum 1th hour SI	Nullipar	760	0,873±0,125	0,870 (0,800-0,920)	0,600	1,02
	1-4 Multi-par	1538	0,848±0,113	0,840 (0,767-0,920)	0,430	
	>5 Grand Multipar	236	0,841±0,121	0,828 (0,764-0,900)	0,430	1,14
	p* 0,001					
Postpartum 2nd hour SI	Nullipar	760	0,881±0,123	0,860 (0,800-0,927)	0,640	1,04
	1-4 Multi-par	1538	0,878±0,117	0,860 (0,800-0,950)	0,550	1,02
	>5 Grand Multipar	236	0,863±0,127	0,842 (0,782-0,927)	0,620	1,02
	p* 0,152					

*Unidirectional Variance Analysis

Table 7. Shock index values between BMI groups

	BMI	N	Mean±SD	Median (IQR)	Min.	Max.	
Prepartum SI	<18 BMI	248	0,763±0,072	0,780 (0,727-0,800)	0,490	0,930	
	19-24 BMI	1098	0,759±0,073	0,760 (0,719-0,800)	0,490	1,020	
	25-29 BMI	762	0,751±0,074	0,760 (0,709-0,800)	0,490	1,020	
	30-34 BMI	426	0,755±0,072	0,760 (0,709-0,800)	0,490	1,020	
	p* 0,083						
	Postpartum 30. min SI	<18 BMI	248	0,867±0,118	0,873 (0,800-0,940)	0,440	1,02
19-24 BMI		1098	0,848±0,114	0,860 (0,782-0,909)	0,440	1,02	
25-29 BMI		762	0,849±0,123	0,860 (0,780-0,900)	0,440	0,91	
30-34 BMI		426	0,85±0,118	0,860 (0,780-0,900)	0,440	1,02	
p* 0,136							
Postpartum 1th hour SI		<18 BMI	248	0,86±0,114	0,860 (0,782-0,920)	0,430	
	19-24 BMI	1098	0,85±0,111	0,840 (0,780-0,920)	0,430	1,14	
	25-29 BMI	762	0,849±0,126	0,840 (0,764-0,920)	0,430	1,10	
	30-34 BMI	426	0,85±0,112	0,840 (0,764-0,911)	0,430	1,04	
	p* 0,623						
	Postpartum 2nd hour SI	<18 BMI	248	0,88±0,118	0,860 (0,782-0,954)	0,620	1,02
19-24 BMI		1098	0,878±0,116	0,860 (0,800-0,940)	0,550	1,02	
25-29 BMI		762	0,875±0,128	0,860 (0,782-0,94)	0,550	1,02	
30-34 BMI		426	0,874±0,11	0,860 (0,800-0,933)	0,640	0,91	
p* 0,893							

*Unidirectional Variance Analysis

Discussion

There are some parameters and methods for evaluating blood loss after delivery, such as using a calibrated drape placed under the patient's buttocks, a decreased hematocrit level over 10%, or a visual estimation of blood loss (10, 18). Unfortunately, obstetricians sometimes suffer from these subjective methods and late laboratory results.

There is a new insight tool for SI that is being recommended as a possible indicator of PPH (13). Heart rate and systolic or diastolic blood pressure alone is not enough for the evaluation of postpartum blood loss (19, 20). In this study, we aimed to demonstrate the reference values of SI both prepartum and immediately postpartum.

The mean SI was still higher after postpartum at the second hour (0.81 ± 0.12) compared to prepartum (0.76 ± 0.07). In a previous study, for gestational ages between 33 week 0 day–36 week 6 days and above 37 weeks 0 day, the mean \pm SD SI values found were 0.82 ± 0.14 and 0.79 ± 0.13 respectively (21). These values are slightly higher than in the present study which found the prepartum SI as 0.76 ± 0.07 . In non-obstetrics, SI ranges were reported as 0.5–0.7 (9), even in the prepartum period in our study the SI was higher (0.76 ± 0.07). In a large study, Taylor et al. found that the SI range was 0.46 (5th percentile)–1.07 (95th percentile) (22), and in another study, the mean SI values were 0.70; 0.69; 0.68 at 30 minutes, one hour, and 2 hours after delivery respectively (23). However, our study's mean SI values were 0.85; 0.84; 0.81 at 30 minutes, one hour, and 2 hours postpartum respectively. We can explain why our values were higher than of those because while our study depended on the definition of PPH as blood loss >1000 ml at delivery according to ACOG 2017, Taylor et al.'s definition method of PPH was unclear and Borovac et al. defined PPH as blood loss >500 ml in vaginal delivery according to the WHO recommendation (9, 10, 22, 23). In 2019, Borovac et al. observed that SI tended to stabilize minutes after birth, in our study this stabilization occurred at 30 minutes after birth (23).

Also, we calculated the percentiles of SI between the BMI, parity, and age groups. A small woman may become symptomatic with 300–500 cc of bleeding after birth, while a large woman may not give symptoms or signs with 1000 cc of bleeding (13). First delivery can be scary for young women and this led us to think about encountering a high heart rate. For these reasons, we decided to create the BMI, parity, and age groups. We did not find significant differences between the BMI groups but nulliparity and youngest women had high SI values at some postpartum period and these were stated at the result section. Borovac et al. studied postpartum SI values between BMI and age groups and they did not find any differences for age groups but their study population was very small as 186 participants while ours had 2534 participants (23).

Cardiac output (CO) is a multiplier of systolic blood pressure, and CO is increased in pregnancy. Following delivery there is an immediate rise in CO (increases by 60–80%), then, a rapid decline occurs to pre-labor values approximately within one hour of delivery (24). Cardiac physiology changes at the different stages of labor, so SI could be affected by these changes. To the best of our knowledge, there was no other study that measured prepartum and postpartum SI at an exact time in a large cohort in the literature. In our study, we demonstrate the changes of SI in

both the prepartum and especially the early postpartum period.

In a current study, a group with a BMI of 30 kg/m² or more had the lowest mean SI values compared with the 19–24 kg/m² and 25–29 kg/m² groups; however, in our groups there was no difference in SI values regarding BMI (23).

Patients with episiotomy or perineal tears are likely to have more pain and the result of pain an increased heart rate is inevitable (25). This is a weakness of our study because we did not differentiate patients with or without an episiotomy/perineal tears. First pregnancies in our region are often referred to as our hospital, and episiotomy is generally performed in the first births. Because the pain of an episiotomy or small perineal tears increase heart rate, our SI reference values were higher than previous studies for the postpartum period (22, 23). Our episiotomy rate was 21% while other studies' episiotomy rate was 31%.²¹ In this study, we only made a visual estimation of diagnoses of PPH which confirmation via not decline over 10% in hematocrit levels (11, 12), because we did not have a calibrated drape for measure blood loss, nor did we evaluate weight gauzes and compresses for any patient. Similarly, Taylor et al. and Nathan et al. also used the method of visual estimation of blood loss during the postpartum period, differently, they defined PPH as blood loss over 500 ml after vaginal delivery (22, 26), Borovac et al. used special bedspread that measures the blood loss (23). On the other hand according to many studies, the shock index threshold of > 0.9 is indicating a need for referral, > 1.4 indicating the urgent need for intervention in tertiary facilities and > 1.7 indicating a high chance of adverse outcome (14–15), and in another study, an obstetric SI of more than 1 seems to be a useful adjunct in predicting the need for blood products (16). However, our postpartum 30th min and 2nd-hour SI mean values were 0.85 and 0.84 respectively, these are very near to 0.9 and our patients had no even diagnoses of PPH. Tanacan et al. defined SI and peak SI at postpartum 1th hour as 0.76 ± 0.13 and 0.82 ± 0.09 respectively in healthy control group and they used visual estimation of blood loss method for PPH (>1000 ml at CS and >500 ml at vaginal delivery) (27). The reason for these differences can be explained since using a different definition of postpartum hemorrhage in our study as above mentioned. Because of that, the ACOG's new recommendations for definition of postpartum hemorrhage may be right, because none of our patients had symptoms of hemorrhage even if some patients hematocrit levels decreasing up to 10%. Therefore, the SI values at 95 percentils occurred as 1 in our some patient. So that, further studies are needed to be discussed for new ACOG recommendation (11).

The strength of this study was designed prospectively and studied within a large population. The limitation of this study was that patients underwent CS were not included and patients with or without episiotomy/perineal tears were not evaluated separately because of the study design. In conclusion, SI can be used to assess the status of the

mother and blood loss as a good parameter and should be noted in the patient folder for helping labor room workers who have some discrepancies among themselves to define PPH. Of course, to diagnose a postpartum hemorrhage by using SI, the reference values of the SI are needed first. In our study, reference values for shock indexes prepartum and postpartum 30. minutes, and 1st and 2nd hours after vaginal delivery were obtained while we used ACOG's recent recommendation for the definition of PPH as blood loss over 1000 ml even in vaginal delivery.

Ethical Approval: The study was approved by the local ethics committee (Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital clinical research ethics committee Date: 26/10/2018 protocol number: 166).

Author Contributions:

Concept: İ.B.

Literature Review: İ.B., İ.A.

Design : İ.B.

Data acquisition: İ.B., İ.A.

Analysis and interpretation İ.B., İ.A.

Writing manuscript: İ.B.

Critical revision of manuscript: İ.B., İ.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.






Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Allgöwer M, Burri C. Shock index. Dtsch Med Wochenschr. 1967 Oct 27;92(43):1947-50.
- Rady MY, Nightingale P, Little RA, Edwards JD. Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. Resuscitation. 1992 Jun-Jul;23(3):227-34.
- Çakır E, Bindal A, Özçiftçi Yılmaz P, Doğu C, Özkoçak Turan I. Sepsisli Hastaların Hemodinamik Destek İhtiyacı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020; 17(2): 172-176.
- Carlin A, Alfirevic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22(5):801-23.
- Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. Cardiol Clin 2012;30(3):317-29. 288.
- Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2013;27(6):791-802. 290.
- Birkhahn RH, Gaeta TJ, Bei R, Bove JJ. Shock index in the first trimester of pregnancy and its relationship to ruptured ectopic pregnancy. Acad Emerg Med. 2002;9(2):115-119.
- Peker N, Yavuz M, Aydın E, Ege S, Bademkiran M, Turan G, et al. Bilateral Hypogastric Artery Ligation: A tertiary center experience. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2019; 16(3): 526-529.
- Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Heal. 2014;2(6):e323-e333.
- WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: WHO Library; 2012.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 183: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2017;130:e168
- Tunçalp Ö, Souza JP, Gülmezoglu M. New WHO recommendations on prevention and treatment of postpartum hemorrhage. Int J Gynecol Obstet. 2013;123(3):254-256
- Borovac-Pinheiro A, Pacagnella R, Cecatti J et al. Postpartum hemorrhage: new insights for definition and diagnosis. Am J Obstet Gynecol. 2018 Aug;219(2):162-168
- Ayadi AM El, Nathan HL, Seed PT, et al. Vital sign prediction of adverse maternal outcomes in women with hypovolemic shock: The role of shock index. PLoS One. 2016;11(2):1-12
- Nathan H, El Ayadi AM, Hezelgrave N, et al. Shock index: an effective predictor of outcome in postpartum haemorrhage? BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2015 Jan 26;122(2):268-75.
- Le Bas A, Chandraran E, Addei A, Arulkumaran S. Use of the "obstetric shock index" as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. Int J Gynecol Obstet. 2014;124(3):253-255.
- American College of Obstetricians and Gynecologist Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Postpartum hemorrhage. 2006. Obstet Gynecol 108:1039-47.
- Gharoro EP, Enabudoso EJ. Relationship between visually estimated blood loss at delivery and postpartum change in haematocrit. J Obstet Gynaecol. 2009;29(6):517-520.
- Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J et al. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. PLoS One. 2013; 8: e57594.
- Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin G Jr, Rue LW, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the pre-hospital shock index. J Trauma. 2011 Feb;70(2):384-8
- Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Morais SS, Cecatti JG. Standard reference values for the shock index during pregnancy. Int J Gynecol Obstet. 2016; 135: 11-15
- Taylor D, Fleischer A, Meiowitz N, Rosen L. Shock index and vital-sign reference ranges during the immediate postpartum period. Int J Gynecol Obstet. 2017; 137: 192-195
- Borovac-Pinheiro A, Ribeiro FM, Morais SS, Pacagnella RC. Shock index and heart rate standard reference values in the immediate postpartum period: A cohort study PLoS One. 2019 Jun 11;14(6):e0217907.
- Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. Cardiovasc J Afr. 2016 Mar-Apr;27(2):89-94.
- Papaioannou V, Chouvarda I, Gaertner E et al. Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition-derived index predicts pain perception in burn patients; PRO-NOBURN Group. Burns. 2016 Nov;42(7):1445-1454. doi: 10.1016/j.burns.2016.04.017
- Nathan HL, Cottam K, Hezelgrave NL et al. Determination of Normal Ranges of Shock Index and Other Haemodynamic Variables in the Immediate Postpartum Period: A Cohort Study. Spracklen CN, editor. PLoS One. 2016; 11: e0168535
- Tanacan A, Fadiloglu E, Unal C, Beksac MS. Importance of shock index in the evaluation of postpartum hemorrhage cases that necessitate blood transfusion. Women Health. 2020 Oct;60(9):1070-1078.

Surrenal Kitle Saptanan Hastaların Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Bulguları; Tek Merkez Deneyimi

Clinical, Laboratory and Radiological Findings of Patients with Surrenal Mass; Single Center Experience

Suzan TABUR¹ , Sadettin ÖZTÜRK¹ , Onur AĞCABAY² ,
Ersin AKARSU¹ , Mustafa ARAZ¹ 

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Surrenal insidentalomalara, başka nedenlerle yapılan görüntüleme testleri sırasında tesadüfen saptanan kitlelerdir. Günümüzde abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte surrenal insidentaloma tanısının sıklığı artmıştır. Her adrenal insidentaloma, malign olup olmadığı ve hormonal işlevi olup olmadığı açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme tedavi planlanması ve hastanın takibi için önemlidir.

Materyal ve Metod: Toplam 68 surrenal kitlesi olan vakanın klinik, radyolojik, hormonal ve laboratuvar takiplerini retrospektif değerlendirdik.

Bulgular: Vakaların %58,8'i kadın (n:40), %41,2'si erkekti (n:28). Bu hastalardan 36'sı bilgisayarlı tomografi, 22'si bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme, 10 tanesi de manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Adrenal insidentalomalara kitle çapı 4-95 mm idi. Adrenal insidentalomalı hastaların %42'si (n:29) opere edilmişti. Otuz beş hastada non-fonksiyone adenom (NFA) saptanırken, 33 hastada fonksiyonel adenom (FA) saptanmıştır. Klinikopatolojik değerlendirmelerine göre surrenal kitlelerde 22 (%32,3) adet feokromositoma, 7 (%10,2) adet cushing sendromu ve 4 (%1,4) adet conn sendromu saptanmıştır. Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildiğinde; surrenal kitlesi olan hastalardan 15'inde (% 22,1) hipertansiyon ve diabetes mellitus, 26'sında (%38,2) diabetes mellitus, 27'sinde (%39,7) komorbidite olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızdaki adrenal insidentaloma vakalarının çoğu non-fonksiyone adenomdur. Fonksiyone adenomlar içinde klinik olarak en çok feokromositoma ve daha sonra ise cushing sendromu saptanmıştır. Adrenal kitlelerin cerrahiye gidişinde fonksiyonel olmaları ve boyutları belirleyicidir.

Anahtar kelimeler: Surrenal insidentaloma, Feokromositoma, Cushing sendromu, Hiperaldosteronizm

Abstract

Background: Adrenal incidentalomas are masses that are incidentally detected during imaging tests performed for other reasons. Nowadays, with the wide spread use of abdominal imaging techniques, the frequency of adrenal incidentaloma diagnosis has increased. Every adrenal incidentaloma should be evaluated for whether it is malignant and hormonally functional. This evaluation is important for treatment planning and follow-up.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the clinical, radiological, hormonal and laboratory follow-up of total 68 cases with adrenal masses.

Results: 58.8% of the cases were female (n:40), 41.2% were male. Thirty six of the patients were evaluated according to the results of computerized tomography, 22 of the manyetic rezonans imaging and computerized tomography, 10 of the manyetic rezonans imaging. The mass diameter of adrenal incidentalomas was 4-95 mm. 42% (n: 29) of the patients with adrenal incidentaloma were operated. Non-functional adenoma (NFA) was found in 35 patients, whereas functional adenoma (FA) was found in 33 patients. According to clinicopathological evaluations; 22 (32.3%) pheochromocytoma, 7 (10.2%) cushing syndrome and 4 (1.4%) conn syndrome were found in surrenal masses. When evaluated in terms of accompanying diseases; 15 of the patients had both hypertension and diabetes, 26 of the patients had diabetes and 27 of them had no comorbidities.

Conclusions: Most of the adrenal incidentaloma cases in our study are non-functional adenomas. Among the functional adenomas, pheochromocytoma have been detected more commonly and this is followed by cushing syndrome. Functionality and size of them were decisive in the course of surgery.

Key Words: Surrenal incidentaloma, Pheochromocytoma, Cushing syndrome, Hyperaldosteronism

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Sadettin ÖZTÜRK

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim
Dalı, Gaziantep, TÜRKİYE

E-mail:

sadettinozturk27@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 22.02.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 17.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.884977

Bu çalışma 27 Nisan-1 Mayıs 2019 tarihleri arasında gerçekleşen 41. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş

Adrenal insidentaloma, surrenal hastalık kuşkusu yokken, çeşitli sebepler ile yapılan batin görüntüleme yöntemleri esnasında tesadüfen saptanan adrenal kitlere denilir(1). İnsidentalomaların çoğu benign veya tedavi gerektirmeyen lezyonlardır(2). Bunların büyük kısmını boyuları küçük surrenal adenomlar oluşturmaktadır. Adrenal insidentalomaların tespit edilme sıklığı artış göstermektedir. Bu durumun en önemli sebebi görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanılmaya başlanmasıdır(3). Adrenal insidentaloma vakalarında ilk olarak kitlenin hormonal açıdan aktif olup olmadığı ve malignite açısından risk taşıyıp taşımadığının belirlenmesi gerekmektedir(4). Surrenal kitleler korteks ve medulladan köken alabilirler ve bu kitleler benign veya malign, klinik farklılık gösterse de hormonal olarak fonksiyonel veya non-fonksiyonel olabilirler. Fonksiyonel tümörler kadınlarda ; nonfonksiyonel tümörlere ise erkeklerde daha fazla oranda rastlanmaktadır(5-9). Adrenokortikal karsinoma vakaları her yaşta görülebilmekle birlikte çocukluk döneminde daha az rastlanmaktadır(10). Bütün habis hastalıkların %0.02-0.2'sini adrenal beze ait tümörler oluşturmaktadır. En sık 50-70 yaşları arasında görülmekle birlikte ve bazı çalışmalarda cinsiyetler açısından istatistiksel fark saptanmamıştır(11). Vakaların yarısı fonksiyonel yarısı non-fonksiyoneldir(1). Prognoz, fonksiyonel ve non-fonksiyonel karsinomlarda aynıdır. Adrenal bez hastalıklarının cerrahi tedavisi son yıllarda ilerleme kaydetmiştir. Adrenal bezin korteksin tabakaları ve medulladaki hücrelerin hiperfonksiyonuna göre cerrahi olarak adenom ya da kitlenin çıkarılması bir çok endokrin hastalığın primer tedavisini oluşturmaktadır. Cerrahi olarak tedavi edilen fonksiyonel adrenal tümörlerin en başında subklinik cushing, feokromositoma ve primer hiperaldosteronizm gelmektedir. Diğer sebepler arasında daha az oranda görülen seks steroidleri salgılayan adrenal tümörler gelmektedir. Ayrıca yetişkinlerde ve çocuklarda nöroblastomanın cerrahi tedavisinde primer tümörün lokalizasyonu veya onla ilişki olduğundan dolayı da surrenal bezin çıkarılması gerekebilmektedir(12).

Bu çalışmamızda merkezimize adrenal insidentaloma ile başvuran hastaların klinik, labaratuvar ve radyolojik bulgularını retrospektif olarak inceledik.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda şubat 2016-mart 2019 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında adrenal insidentaloma tanısıyla takip edilen 68 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Etik onayı kurumumuzdan alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, eş zamanlı komorbid hastalıkları kaydedildi.

Hastalarda hangi radyolojik görüntüleme yöntemi kullanıldığı tespit edildi. Radyolojik görüntüleme sonuçları; kitlenin çapı, lokalizasyonu ve radyolojik özellikleri (düzenli-düzensiz sınırlar, kalsifikasyon ve dansite) şeklinde değerlendirildi. Adrenalektomi olan hastaların patoloji sonuçları da

çalışmaya eklendi. Klinik kayıtlarından da fonksiyonel adenom olup olmadığı araştırıldı.

Biyokimyasal Değerlendirme

Yirmi dört saatlik idrarda katekolamin metabolit ölçümlerinin yalancı pozitiflik riskinden dolayı hastaların kullandıkları trisiklik antidepresanlar, anksiyolitik ajanlar, asetaminofen, α -blokerler, β -blokerler, monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri, sempatomimetikler 2 hafta öncesinden kesildi. Gereken hastalara anti-hipertansif olarak alfa bloker verildi. Sonrasında 20 ml 6N HCl içeren kablarda 24 saatlik idrar toplatıldı ve normetanefrin, metanefrin ve dopamin HPLC (High Performance Liquid Chromotography) yöntemi ile ölçüldü.

Cushing sendromu taraması için bazal adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeylerine bakıldıktan sonra 1 mg deksametazon supresyon testi(DST) yapıldı ve sabah 08:00'da kortizol düzeyine bakıldı. Kortizol düzeyi 1.8 μ g /dl'nin altına düşmeyen hastalarda 2 gün 2 mg DST yapıldı. Test sonrası, sabah kortizolü 1.8 μ g /dl'den yüksek olgular cushing sendromu kabul edilerek ayırıcı tanı amacıyla ACTH düzeyi bakıldı. Primer hiperaldosteronizma açısından; 6-8 hafta önceden diüretiklere, β -blokerler, anjiotensin konvertin enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerine 2-4 hafta ara verilerek aldosteron ve renin düzeyleri yollanıp aldosteron-renin oranına bakıldı. Bu orana bakılırken potasyumunun normal aralıkta olup olmadığı kontrol edildi.

Çalışmaya yukarıdaki veriler ışığında değerlendirilen hastalar dâhil edilmiştir.

İstatistiksel Yöntem

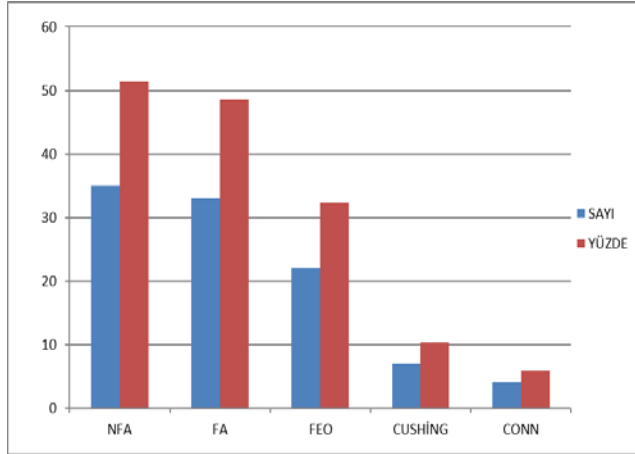
Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar Spearman rank korelasyon katsayısı ile test edilmiştir. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ort \pm std.sapma ile, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile verilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyonu kullanılmıştır. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hastaların 40'ını (% 58,8) kadın, 28'ini (%41,2) erkekler oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması 50,55 yıl olarak hesaplandı. Yaş için minimum değer 21, maksimum değer 86 olarak saptandı. Hastaların 15'inde (% 22,1) hipertansiyon ve diabetes mellitus, 26'sında (%38,2) sadece DM saptanmakla birlikte 27'sinde (%39,7) ek hastalık olmadığı görüldü. Tüm adenomların ortalama boyut büyüklüğü 3,9 cm olup en büyüğü 9,5 cm ve en küçüğü 0,4 cm idi.

Hastalarımızın 29(%86,4)'unun manyetik rezonans görüntülemesi(MRG) varken 57(%83,8) hastanın bilgisayarlı tomografi(BT) görüntülemesi vardı. On beş tanesi sağ, 10 tanesi sol, 2 tanesi bilateral ve 2 tanesi de retroperitoneal alanda olmak üzere 29 hasta opere edilmiştir. Yedi hastada bilateral surrenal adenom saptanmış olup; bunların

2'si MEN2-A'ya bağlı feokromositoma ve boyut nedeniyle opere edilmişlerdi.



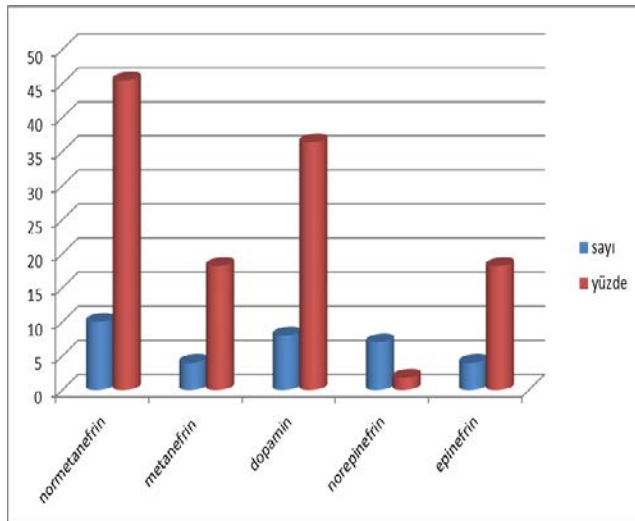
Şekil 1. Surrenal kitlelerin non-fonksiyonel adenom ve fonksiyonel adenom açısından sayısal ve oransal dağılımı

NFA:Non-fonksiyoneladenom,FA:Fonksiyoneladenom,FEO:Feokromositoma

Tablo 1. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve ilaç kullanımı

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet		
erkek	28	41,2
kadın	40	58,8
Yaş ortalaması	50,5(21-86)	
Kitle sayısı		
unilateral	61	89,3
bilateral	7	10,3
Ek hastalık		
HT	26	38,2
DM+HT	15	22,1
YOK	27	39,7
ilaç kullanımı		
var	36	52,9
yok	32	47,1

HT:Hipertansiyon, DM:Diabetesmellitus



Şekil 2. Feokromositomalı hastalarda katekolamin düzeyleri*

*Normetanefrin>900, Metanefrin>400, Norepinefrin>170, Epinefrin>35, Dopamin>700 mcg/24 saatlik idrar olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Otuz beş hastada non-fonksiyonel adenom(NFA) saptanırken, 33 hastada fonksiyonel adenom(FA) saptanmıştır. Fonksiyonel adenomlardan 22(%66,6) tanesinde feokromositoma, 7(%21,21) tanesinde cushing, 4(%12,12) tanesinde conn sendromu saptanmıştır.

MRG yapılan ve feokromositoma tanısı alan 10 hastanın 5'inde T2 sekansında hiperintensite ve T1 sekansında ise hipo-izointensite saptanmıştır.Yirmi iki feokromositoma hastasının 24 saatlik idrardan; 21 tanesinden normetanefrin ve metanefrin, 20 tanesinde norepinefrin ve epinefrin, 18 tanesinden de dopamin düzeyine bakılmıştır. On bir(%52,4) hastada normetanefrin düzeyi yüksek, 17(%81) hastada metanefrin düzeyi yüksek, 12(%60) hastada norepinefrin düzeyi yüksek, 13(%65) hastada epinefrin düzeyi yüksek, 14(%77,8) hastada dopamin düzeyi yüksek saptanmıştır.

Tablo 2. Kitlelerin radyolojik görüntülemeleri ve ortalama boyutu

Bulgular	Sayı(n)	Yüzde(%)
MRG	29	42,6
BT	57	86,4
MIBG	16	26,7
OPERASYON		
Sağ	16	55,17
Sol	11	37,93
Bilateral	2	6,89
BOYUT	68	3,9cm

MRG:Manyetik rezonans görüntüleme, BT:Bilgisayarlı tomografi, MIBG:Metaiyodobenzilguanidin

Tartışma

Çalışmamıza endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğine başvuran adrenal insidentaloma (Aİ) tanılı 68 hasta dâhil edildi. Yayınlarda, adrenal insidentalomaların 5-7. dekatlarda pik yaptığı gösterilmiş olup, tanı konulduğu andaki yaşı 55 olarak saptanmıştır. Otopsi serilerine göre Aİ prevalansı değişik kaynaklarda %1.4-6 olarak bildirilmektedir ve yaşla birlikte artış göstermektedir(13-15). Çalışmamızda, literatür bilgisi ile benzer olarak yaş ortalaması 50 yıl olarak bulundu. Adrenal kitlelerde, kadın erkek oranı 1,2-1,3 olarak bildirilmiştir. Aİ, kadın hastalarda (%58) daha sık görülmektedir. Mantero ve arkadaşlarının 1004 vakalılık serilerinde ve birkaç büyük radyolojik çalışma serilerinde de kadınlarda daha sıklıkla Aİ rapor edilmiştir. Kasperlik ve ark.'nın yaptığı 208 kişiyi kapsayan bir çalışmada bu oran 2,5 olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda, kadın/erkek oranı 1,4 (40 K / 28 E) olarak tespit edilmiş ve bu veri diğer çalışmalar ile kıyaslandığında benzer olarak bulunmuştur(6,17).

Çalışmamızda yapılan görüntülemelerde sağ sürrenal tutulum 36/68 (%52,9), sol sürrenal tutulum 26/68 (%38,3) ve bilateral tutulum 6/68 (%8,8) olarak gözlemlendi. Mantero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; adrenal kitleler hastaların %50-60'ında sağ adrenal bezde, %30-40'ında sol adrenal bezde ve %10-15 bilateral olarak görülmektedir(6) ve bizim çalışmamızda benzer oranların olduğu görülmektedir.

Başta ultrasonografi (USG) olmak üzere, BT ve MRG yöntemlerinin tanısal işlemlerde kullanımının artmasıyla adrenal insidentaloma saptanması belirgin olarak artış göstermiştir(18). Günümüzde BT'nin daha yaygın kullanıma girmiş olması nedeniyle bizim çalışmamızda ilk tanı anında USG değilde BT daha yaygın olarak kullanılmıştır. Adenomların büyük bir kesimi sağ adrenal bezde (%52,9) yer almaktaydı. İtalyan serisinde de bizim çalışmamıza benzer olarak sağ adrenal bez lokalizasyonu daha fazlaydı(6).

Adrenal kitlenin değerlendirilmesinde öncelikle kitlenin hormonal olarak aktivitesi, malignitesi ve bunun yanında başka malignite öyküsünün olup olmadığı değerlendirilmelidir. İnsidentalomalı olgular hiperkortizolizm, hiperaldosteronizm ve feokromositoma açısından tetkik edilmeli, herhangi bir sebeple ameliyat kararı alınmışsa hormon durumu mutlaka bilinmeli, pre-operatif dönemde önlem alınmalı, ameliyat sonrası takibi tanıya göre yapılmalıdır. Feokromositoma olguları, operasyon öncesi dönemde, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla çok dikkatli hazırlanmalıdır. Primer hiperaldosteronizm saptanan hastalar, adrenokortikal hiperplazi ve non-fonksiyone adenom olma olasılığı açısından ayrıntılı olarak tetkik edilmelidirler. Cushing sendromu vakaları, postoperatif dönemde adrenal yeterliliğe girebileceklerinden steroid koruma şemsiyesi altında opere edilmelidirler. Adrenokortikal karsinom vakaları operasyon öncesi dönemde endokrinoloji ile birlikte değerlendirilmelidir. Çünkü bu vakalarda ilk cerrahi girişimin yeterliliği, uzun dönem yaşam için en önemli belirteçtir. Ayrıca 4 cm üzeri fonksiyonel olmayan adrenal kitleler cerrahi için adayken, küçük miyelolipomlar, benign kistler ve fonksiyonel olmayan adenomlar semptomatik olmadıkça cerrahi gerektirmeyebilirler(19).

Adrenal kitlelerin fonksiyonel açıdan değerlendirilip erken tanı konulması oluşabilecek komplikasyonların tedavisi ve progresyonu açısından önem arz etmektedir. Çalışmamızda hormonal açıdan fonksiyonel olup olmadığına bakılan 68 hastada; feokromositoma %32,3, cushing sendromu %10,2 ve hiperaldosteronizm %5,8 oranında görülmüştür. Tütüncü ve arkadaşlarının 33 vakalık serisinde %6.06 oranında subklinik cushing sendromu ve %18.18 oranında feokromositoma tanımlanmıştır. Mantero ve arkadaşlarının çalışmasında non-fonksiyone adenom olanlar %85 ve feokromositoması olanlar %4.2 olarak verilmiştir(6). Kore'de yapılan bir çalışmada non-fonksiyone adenom grubu %86.2, feokromositoma grubu %2.1 saptanmıştır(20). Çalışmamızda feokromositoma sayısı yüksek saptanmış olup, bunun sebebinin önemli nedenlerinden biri de; bölgede feokromositoma tedavisi, operasyonu ve takibi açısından refere edilen bir merkez olmamız olabilir. Surrenal adenomlarda hiperkortizolemimin değerlendirilmesinde düşük doz DST, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi, kortizolün diüurnal ritminin bozulması, CRH uyarı testi ile değerlendirme yapılmaktadır.(21-23). Bizim bu çalışmamızda cushing sendromu açısından kullandığımız iki test düşük doz DST ve 24 saatlik idrarda serbest

kortizol bakılmasıdır. DST 1 mg ve/veya 2 mg olarak yapıldı ve supresyonu 1.8 µg/dl altındaki değerleri kabul edildi. Bazı çalışmalarda bu değer 5 µg/dl'nin altı olarak alınmıştır.

Subklinik cushing sendromu tedavi edilmediği takdirde otonom kortizol sekresyonuna bağlı komorbiditeler oluşturacağından bu vakaların tedavisi önem arz etmektedir. Bu vakalarda cerrahi yapılmasının yararlarını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Subklinik sendromu olan surrenal kitli hastalarda yapılan bir çalışmada cerrahi adrenaletomi sonrası kardiyovasküler risklerde belirgin iyileşme olduğu gözlenmiştir(24). Cerrahi sonrası(ortalama 7.7 yıl) takipleri yapıldığı bir çalışmada; 6 ay içinde diyabette, 12 ay içinde laboratuvar parametrelerinde düzelmeler olduğu saptanmıştır(25). Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz subklinik cushing hastalarından 7'si opere olmuştu ve uzun dönem takipleri maalesef bulunmamaktaydı.

Kırk dokuz insidental olarak saptanan feokromositoma hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; 28 hasta hipertansif saptanırken 21 hastada tansiyon yüksekliğine rastlanmamıştır. İnsidental olarak adenom saptanan hastalarda hipertansiyon olmadan da feokromositoma olabileceğinden tüm hastaların katekolaminlerinin değerlendirilmesi cerrahi öncesi önem arz etmektedir. Hipertansif feokromositoma hastalarında idrar metanefrinlerinin tanısal duyarlılığı %98 iken, normotansif feokromositomalarda bu oran %75'tir(26). Çalışmamızda toplam 22 feokromositoma hastasının 14 tanesine cerrahi ve laboratuvar bulgularına göre tanı konulurken, 8 tanesine laboratuvar bulgularıyla tanı konulmuştur. Sadece 1 hastada hipertansiyon olmayıp kalan 21 hasta hipertansifti. Ayrıca hastaların 21 tanesinden normetanefrin ve metanefrin, 20 tanesinde norepinefrin ve epinefrin, 18 tanesinden de dopamin düzeyine bakılmıştır. On bir(%52,4) hastada normetanefrin düzeyi yüksek, 17(%81) hastada metanefrin düzeyi yüksek, 12(%60) hastada norepinefrin düzeyi yüksek, 13(%65) hastada epinefrin düzeyi yüksek, 14(%77,8) hastada dopamin düzeyi yüksek saptanmıştır.

Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda %1 civarında hiperaldosteronizm görülmektedir(2). Hipertansiyonun eşlik ettiği Aİ hastalarına aldosteronomayı dışlamak amacıyla plazma aldosteronu ve plazma renin aktivite düzeyleri ölçülerek bu parametrelerin oranına bakılması önerilmektedir(27). Prevalansı tam olarak bilinmese de klinik çalışmalara göre dirençli hipertansiyon oranı %20-30' ları bulabilmektedir ve primer hiperaldosteronizm önemli sebeplerinden birini oluşturmaktadır. Bazı çalışmalara göre bu oran % 20'leri bulabilmektedir. Bu grup vakaların tedavisi minerolokortikoid antagonist ve uzun etkili diuretik gibi ilaçlardan belirgin fayda gördüğünden teşhisi önem arz etmektedir(28). Bizim Aİ serimizde fonksiyonel değerlendirme yapılan hastalar içerisinde % 5,8 (n=4) oranında hiperaldosteronizm saptanmış olup fonksiyonel adrenal adenomlar açısından yüksek gibi görünse de dirençli hipertansiyon vakalarındaki primer hiperaldosteronizm oranı açısından benzer bulunmuştur.

Bu çalışmanın önemli kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması ve tüm hastaların uzun dönem takiplerinin olmamasıdır. Hastaların takibinde non-fonksiyone adenomlarda ilerleyen zamanlarda adenomun fonksiyonel olup olmayacağı ile ilgili net bir veri olmadığından dolayı belli aralıklarla hormonal değerlendirme önem arz etmektedir. Adrenal insidentalomaların takip ve tedavisiyle ilgili literatürde daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastaların kapsamlı değerlendirilmesi ve takiplerinin düzenli yapılması; artmakta olan insidentaloma vakalarına yaklaşımda nasıl bir yol izlenebileceği ile ilgili veriler açısından önem arz etmektedir.

Sonuç

Sürrenal kitleler tanısal görüntüleme araçlarının kullanımının artmasına bağlı olarak klinikte daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Aİ tanısı alan hastalar klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularına göre değerlendirilip tedavi kararı verilmelidir. Operasyon kararı alınan hastalar cerrahiye yönlendirilmelidir. Cerrahi kararı alınan hastaların adrenal hormonlar açısından değerlendirilmesi ve bazı özel hasta grupları için cerrahi öncesi hormonal hazırlık yapılması hayati önem arz etmektedir.

Etik onam: Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 09.01.2019 tarihli 2019/24 nolu kararıyla etik onam alınmıştır.

Yazar Katkıları:

Konsept: S.T., S.Ö.

Literatür Tarama: S.T., S.Ö.

Tasarım: S.T., S.Ö.

Veri toplama: S.T., S.Ö., O.A.

Veri analizi ve yorumlama: S.T., S.Ö., E.A., M.A.

Makale yazımı: S.T., S.Ö., E.A., M.A.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: S.T., S.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek: Finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *European journal of endocrinology*. 2003; 149(4): 273-286.
2. Young JR, William F. Management approachesto adrenal incidentalomas: a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2000; 29(1):159-185.
3. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et. al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome?. *TheJournal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2002; 87(3):998-1003.
4. Erbil Y, Barbaros U. Management of the adrenal incidentalomas. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2008; 1: 6-10.
5. Minowada S, Fujimura T, Takahashi N, Kishi H, Hasuo K, Minami M. Computed tomography-guided percutaneous acetacid injection therapy for functioning adrenocortical adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2003; 88(12):5814-5817.
6. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et

all. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2000; 85(2):637-644.

7. Moreira Jr, Sergio G, Pow-Sang JM. Evaluation and management of adrenal masses. *Cancer Control*. 2002; 9(4):326-334.

8. Mantero F, Albiger NA. Comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia&Metabologia*. 2004; 48(5):583-591.

9. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA et all. Management of the clinically in apparent adrenal mass (incidentaloma). *Annals of internal medicine*. 2003; 138(5):424-429.

10. Kay R, Schumacher OP, Tank BS. Adrenocortical carcinoma in children. *J Urol*. 1982; 130:1130-9.

11. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma a study of 77 cases. *Cancer*. 1983; 52(4):707-711.

12. Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: a review. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2014; 24(06):450-456.

13. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews*. 1995; 16(4):460-484.

14. Mannsmann G, Bornstein SR. The Clinically Inapparent Adrenal Mass: Update in Diagnosis and Management. *Hormone and Metabolic Research*. 2004; 36(06):25.

15. Erdoğan G. Adrenal korteks genel bilgiler ve adrenal korteks hastalıkları. *Endokrinoloji ve temel ve klinik. MN Medical; Ankara*, 2005:525-60.

16. Tütüncü NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. *Journal of surgical oncology*. 1999; 70(4):247-250.

17. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. *European Journal of Endocrinology*. 2002; 146(1): 61-66.

18. Favia G, Lumachi F, Basso S, D'Amico DF. Management of incidentally discovered adrenal masses and risk of malignancy. *Surgery*. 2000; 128(6):918-924.

19. Herrera MF, Grant CS, Vanheerden JA, Sheedy PF, Istrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective. *Surgery*. 1991; 110(6):1014-1021.

20. Cho YY, Suh S, Joung JY, Jeong H, Je D, Yoo H et all. Clinical characteristics and follow-up of Korean patients with adrenal incidentalomas. *The Korean journal of internal medicine*. 2013; 28(5):557.

21. Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, Chang AY, Holt SA, Snyder III WH, Nwariaku FE. "SubclinicalCushing's syndrome" is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery*. 2007; 142(6): 900-905.

22. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal" incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 1992; 75(3):826-832.

23. Abdelmannan D, Aron DC. Adrenal incidentalomas and subclinical Cushing'ssyndrome. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. 2010; 11(2):135-140.

24. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinica loutcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocrine journal*. 2008; 55(4):737

25. Toniato A, Merante Boschini I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subc-

- linical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Annals of surgery*. 2009; 249(3):388-391.
- 26.** Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2013; 98(11):4346-4354.
- 27.** Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 550(93):3266-3281.
- 28.** Gonzaga CC, Calhoun DA. Resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Current hypertension reports*. 2008; 10(6):496.

Altered Autonomic Functions in Exam Stress: Cardiovascular-Pulmonary Interactions

Sınav Stresinde Değişen Otonomik Fonksiyonlar: Kardiyovasküler-Pulmoner Etkileşimler

Seyhan TAŞKIN¹ 

¹ Harran University, Medical Faculty, Department of Physiology, Sanliurfa, Turkey

Abstract

Background: Medical training involves a long and exhaustive curriculum in which students are frequently evaluated by examinations. Pre-examination stress is a common condition faced by students prior to exams and is one of the most widely experienced problems for medical students. The aim of the study was to assess the effects of exam stress on autonomic nervous system functions of students through cardiovascular parameters and respiratory tests.

Materials and Methods: The study group consisted of 29 second-year medical students. This cross-sectional study was carried out from February to March 2020 at Harran University, Turkey. The parameters used were oxygen saturation, pulse rate (PR), systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), and pulmonary function tests. Data were collected four times during an exam period (10 days, 7 days, and 1 hour before the exam and 1 hour after the exam).

Results: There was a statistically significant difference between the measurements of PR, SBP, and DBP at different times ($p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.003$, respectively). When the average values of the measurements of Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), peak expiratory flow (PEF), and vital capacity (VC) at different times were compared, it was found that there was a statistically significant difference between the groups ($p<0.001$; $p=0.006$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively). As a result of the sympathetic nervous system induction, hemodynamic and respiratory tests increased gradually until the examination. The results of correlation analysis showed a negative relationship between PR, and FVC, FEV₁, VC.

Conclusions: It is evident that medical students undergo stress during their pre-exam period. It is thought that constant exposure to stress can disrupt the homeostatic balance in the long term and may be risk factor for cardiovascular and respiratory diseases.

Key Words: Stress; Hemodynamics; Pulmonary function test; Medical students; Exam

Öz.

Amaç: Tıp eğitimi, öğrencilerin sık sık sınavlarla değerlendirildiği uzun ve kapsamlı bir müfredata sahiptir. Sınav öncesi stres, öğrencilerin sınavlardan önce karşılaştıkları yaygın bir durumdur ve özellikle tıp öğrencilerinin en müzdarip olduğu sorunlardan biridir. Çalışmanın amacı, sınav stresinin öğrencilerin otonom sinir sistemi aktivitelerine etkisini kardiyovasküler parametreler ve solunum testleri ile değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya ikinci sınıf tıp öğrencilerinden 29 kişi dahil edildi. Bu kesitsel çalışma, Şubat-Mart 2020 tarihleri arasında Harran Üniversitesi, Türkiye'de gerçekleştirildi. Kullanılan parametreler; oksijen saturasyonu, nabız hızı (PR), sistolik (SBP) ve diastolik kan basıncı (DBP) ve solunum fonksiyon testleri idi. Veriler öğrencilerin sınav döneminde dört farklı zamanda toplandı. (Sınavdan 10 gün, 7 gün ve 1 saat önce ve sınavdan 1 saat sonra).

Bulgular: Sınav döneminde farklı zamanlarda ölçülen PR, SBP ve DBP arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.003$). Zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), pik ekspiratuar akım (PEF) ve vital kapasitenin (VC) ortalama değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.006$; $p<0.001$; $p<0.001$). Sempatik sinir sistemi induksiyonu sonucunda sınav anına kadar hemodinamik parametreler ve solunum testleri kademeli olarak arttı. Yapılan korelasyon analizinin sonuçları PR ile FVC, FEV₁, VC arasında negatif bir ilişki olduğunu gösterdi.

Sonuç: Tıp öğrencilerinin sınav öncesi dönemde stres altında oldukları açıktır. Sürekli olarak strese maruz kalmanın uzun vadede homeostatik dengeyi bozabileceği, kardiyovasküler ve solunum yolu hastalıkları için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Stres; Hemodinamik; Solunum fonksiyon testi; Tıp öğrencisi; Sınav

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Seyhan TAŞKIN

Harran University Medical Faculty
Department of Physiology,
Osmanbey Campus, Haliliye,
63300, Sanliurfa/Turkey

E-mail: syhntskn@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
16.03.2021

Kabul tarihi / Accepted:
22.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.898077

Introduction

Stress can be defined as the body's reaction to a change that requires physical, mental, and emotional harmony or reaction (1). While mild stress levels have beneficial effects on cognitive performance, constantly high levels of stress exposure can lead to anxiety and depression (2). The main components of the stress system are corticotropin-releasing hormone (CRH) and locus coeruleus-norepinephrine-autonomic systems, as well as their environmental effectors (3). As a result of the activation of the stress system, physiological and behavioral changes are seen in the body. The neuroendocrine response, which covers a range of coordinated responses, is provided by the autonomic nervous system and Hypothalamus-Pituitary Gland-Adrenal (HPA) axis. The basic endocrine response, which occurs in the state of stress, begins with the release of CRH from the hypothalamus. CRH causes the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) from the anterior pituitary, and ACTH affects the adrenal cortex, causing glucocorticoid release. In short, stressors trigger the activation of the autonomic nervous system and HPA axis through mechanisms involving the hypothalamus and brainstem. Thus, the HPA axis activates the sympathetic system, leading to changes in pulse rate, blood pressure, respiratory rate and depth, reaction time, and body temperature (4,5).

Physiological control of changes that vital importance in respiratory and pulse rate is carried out by complex factors such as baroreflex, chemoreflex and hormones (6). Respiratory sinus arrhythmia (RSA) is one of the important physiological interactions between breathing and circulation. The heart rate increases during inspiration and decreases during expiration. RSA increases respiratory gas exchange by synchronizing the heartbeat and breathing rhythm. Therefore, the distribution of heartbeats within each respiratory cycle can critically affect the ventilation and perfusion (7). Stress-related activity of RSA changes depending on the type of stress factors. It was found that RSA magnitude decreased in cognitive activities where sympathetic discharges (high cognitive control) were effective, and RSA increased in cognitive activities where emotional stimuli (low cognitive control) were effective (8,9).

Medical education involves long-term training to enable graduates to become professional medical personnel. During training, the curriculum is broad, and students are assessed through regular examinations (10). Students work for long hours to succeed, often beyond their stress-causing mental thresholds and physical strengths. For this reason, it is accepted that medical students are under stress, especially before exams (11).

Stress in the pre-exam period is one of the main problems that medical students worldwide experience. In studies where the physiological and psychological effects of exams, as acute stressors, are investigated, medical faculty students are preferred as subjects (5). The purpose

of this study is to evaluate the effects of medical students' stress on the autonomic nervous system functions during the academic exam period (before and after exams) through cardiovascular parameters and respiratory tests.

Materials and Methods

Experimental Design and Participants

The study group consisted of 29 second-year medical students—11 males and 18 females. This cross-sectional study was carried out from February to March 2020 at Harran University, Şanlıurfa, Turkey. All subjects were within the age group of 18 to 21 years old. Participants with a history of neurological or psychiatric disorders, taking medicines that affect emotional status and endocrinological profile, or addiction to tobacco or alcohol were excluded from the study (11). This study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee (No: HRU/20.02.21). Informed and written consent was also obtained from the volunteers.

At the beginning of the study, the height and weight of the participants were measured and their body mass indexes (BMI) were calculated. The physiological parameters analyzed in the study—heart rate, systolic, and diastolic blood pressure, oxygen saturation, and pulmonary function test—were measured at four different times (Each different measurement time was defined as a group). The first measurement was taken 10 days before the exam, the second was taken 7 days before the exam, the third was taken 1 hour before the exam, and the final measurement was taken 1 hour after the exam. The measurements were taken in a quiet room to alleviate any emotional or psychological stresses experienced by the students. Before the measurements were taken, participants rested in a sitting position for 5 minutes.

Cardiovascular Parameters

A digital automatic sphygmomanometer (Braun, Frankfurt, Germany) was used to record the systolic blood pressure (SBP, mmHg), diastolic blood pressure (DBP, mmHg), and pulse rate (PR, beats per minute) of the participants. The blood pressure and pulse rate of the right arm were assessed in a sitting position. The formulas used to calculate mean arterial pressure (MAP, mmHg) and pulse pressure (PP, mmHg) were as follows: $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$ and $PP = SBP - DBP$. Rate pressure product (RPP), defined as the myocardial oxygen uptake index, helped the evaluation of the myocardial stress of the participants (12). RPP was calculated using the following formula (13,14): $RPP = (PR \times SBP) / 1000$. Oxygen saturation (SpO₂%) was monitored noninvasively for 1 minute from the index finger of the participants with a pulse oximeter (Nonin Onyx II, Minnesota, USA).

Pulmonary Function Test

Pulmonary function test measurements were carried out using a portable spirometer device (MiniSpir, Roma,

Italy). The best of three maneuvers compatible with each other was chosen. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), the ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity (FEV_1/FVC), peak expiratory flow (PEF), forced expiratory flow 25–75% (FEF25–75), and vital capacity (VC) values were recorded. The maximum voluntary ventilation (MVV) values were recorded computationally.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS 20.0 package program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The minimum necessary sample size ($n=28$) was determined by power analysis (with an effect size of 0.55, an α error probability of 0.05 and an actual power of 0.80) using G-Power program (Version 3.1.9.4, Germany). The normality of continuous variables was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. All data were presented as the mean \pm standard deviation. A repeated measures ANOVA was used for the statistical analysis of the parameters measured at four different times. The differences between the two groups were determined by Post-Hoc LSD test. Correlation between the hemodynamic and respiratory parameters was analyzed with Pearson correlation analysis. A value of $p<0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

A total of 29 subjects participated in this study, of which 11 were male and 18 were female. The mean age was 20.17 ± 0.17 years, mean height was 1.69 ± 0.02 m, and mean BMI was 22.16 ± 0.51 kg/m².

The data for the hemodynamic parameters, measured at four different times (10 days, 7 days, and 1 hour before the exam and 1 hour after the exam), were shown in Table 1. There was a statistically significant difference between the measurements of PR, SBP, and DBP at different times ($p<0.001$; $p=0.001$; $p=0.003$, respectively). According to the partial eta-squared analysis, 82.9% of the change in PR, 44.4% of the change in SBP, and 40.6% of the change in DBP explain the increasing stress. When PR, SBP, and DBP levels measured at different time periods were examined, it was found that while it increased linearly up to 1 hour before the exam, it decreased after 1 hour (Fig. 1). While there was a statistically significant difference between the measurements of MAP and RPP values at the four measurement points ($p<0.001$; $p<0.001$; respectively), there was no statistically significant difference in PP value between the groups ($p=0.628$). According to the partial eta-squared analysis, exam stress was responsible for 58.52% of the change in MAP and 80.4% of the change in RPP. Peak values were found in the measurement of the cardiovascular parameters, which was accepted as the highest stress period, 1 hour before the exam. SpO_2 was found to be at the same level, on ave-

rage, at all times (98%), and there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.513$).

The data for the participants' pulmonary function test results were summarized in Table 2. Overall, a gradual increase was found in all parameters (excluding FEV_1/FVC) until the measurements taken on the day of the exam. In the measurement taken after the exam, the average values of these variables decreased compared to those taken 1 hour before the exam. When the average values of the measurements of FVC, FEV_1 , PEF, VC, and MVV at different times were compared, it was found that there was a statistically significant difference between the groups ($p<0.001$; $p=0.006$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.006$, respectively). According to the partial eta-squared analysis, exam stress was responsible for 59.1% of the change in FVC, 37.8% of the change in FEV_1 , 67.5% of the change in PEF, 63.8% of the change in VC and 37.8% of the change in MVV. When FVC, FEV_1 , and VC levels measured at different time periods were examined, it was found that while it increased linearly up to 1 hour before the exam, it decreased after 1 hour (Fig. 2). It is clear that the PR, and FVC, FEV_1 and VC values increased with the effect of exam stress. The results of correlation analysis showed a negative relationship between PR, and FVC, FEV_1 , VC (PR-FVC; $r:-0.452$, $p<0.001$; PR- FEV_1 ; $r:-0.388$, $p<0.001$; PR-VC; $r:-0.414$, $p<0.001$) (Fig. 3).

It was found that people with high PR had a lower FVC, FEV_1 , and VC, while people with low PR had a greater FVC, FEV_1 , and VC.

Discussion

Stress is a phenomenon experienced during a long and strenuous medical education. Long working hours, frequent exams, a competitive environment, and a lack of social activities are some of the causes of stress. The high prevalence of stress among medical students is a source of concern, as it may cause psychological and behavioral changes in students and affect learning and their professional life after graduation (15,16). Students are under more stress than the moment of exam application as they prepare for an exam. This offers an important time for observation to examine the stress experienced and its effects (17). This study aimed to investigate the effects of stress on the autonomic nervous system activities before and after an exam.

Stress directly or indirectly affects the brain stem, and the levels of catecholamines are increased through sympathetic nervous system stimulation. The main effect on the heart systems, as a result of activation of α_1 , β_1 , and β_2 receptors, is an increase in heart rate and blood pressure (18). In the present study, the significant increase in PR, SBP, and DBP values of the students one hour before the exam, compared to a week before the exam, can be explained as the sympathoadrenal response to stress.

Table 1. Cardiovascular response to exam stress at different time periods.

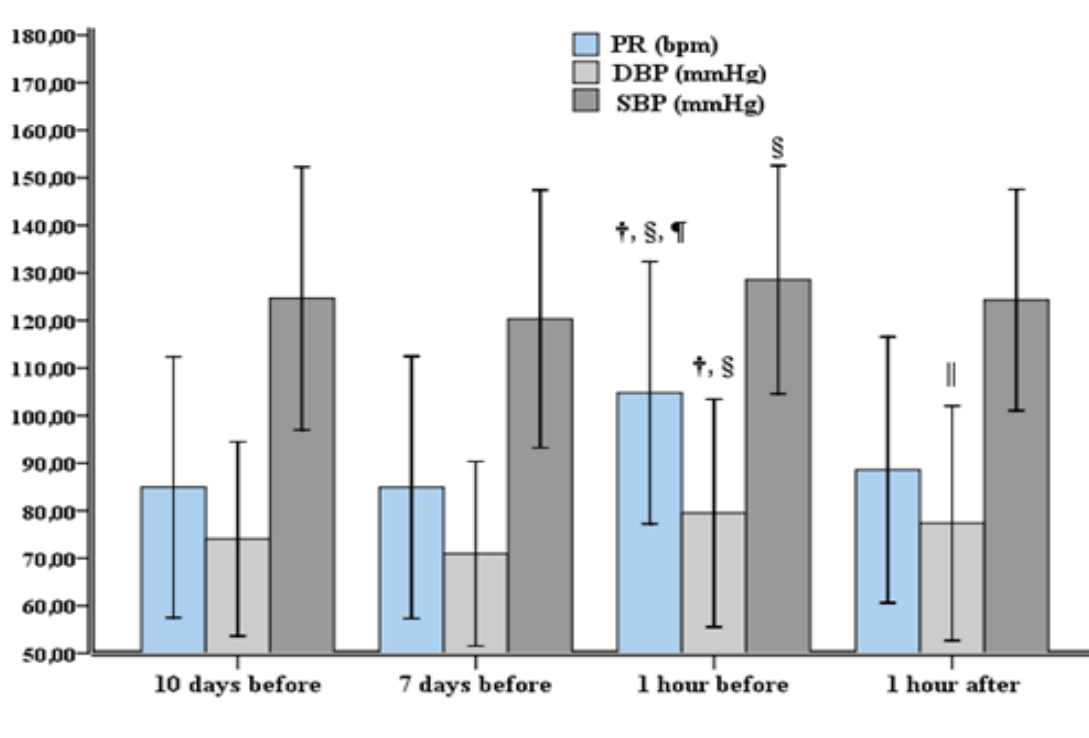
Variable	10 days before	7 days before	1 hour before	1 hour after	p-value/partial eta-squared	Significance
PR (bpm)	84.93±13.71	84.89±13.78	104.79±13.78	88.58±13.98	<0.001 / 0.829	† § ¶
SpO ₂ (%)	98.51±0.68	98.24±0.68	98.37±0.56	98.20±0.86	0.513 / 0.083	
SBP (mmHg)	124.65±13.82	120.31±13.54	128.58±11.99	124.31±11.62	0.001 / 0.444	§
DBP (mmHg)	74.06±10.20	71.03±9.85	79.48±11.96	77.37±12.32	0.003 / 0.406	† §
PP (mmHg)	50.58±10.07	49.29±11.81	49.10±11.02	46.93±7.63	0.628 / 0.064	
MAP (mmHg)	90.93±10.51	87.45±9.74	95.85±10.79	93.02±11.55	<0.001 / 0.585	* † §
RPP	10.61±2.25	10.22±2.06	13.45±2.01	10.99±1.97	<0.001 / 0.804	† § ¶

The data represent as mean ± SD. p-value significance from repeated measures (Wilks' Lambda) analysis: The significantly different ($p < 0.05$) groups are flagged with *, †, §, || and ¶. *, 10 days before vs. 7 days before; †, 10 days before vs. 1 hour before; §, 7 days before vs. 1 hour before; ||, 7 days before vs. 1 hour after; ¶, 1 hour before vs. 1 hour after. PR: Pulse rate, SpO₂: Oxygen saturation, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, PP: Pulse pressure, MAP: Mean arterial pressure, RPP: Rate pressure product.

Table 2. Pulmonary function tests measured 10 days, 7 days, and 1 hour before the exam and 1 hour after the exam.

Variable	10 days before	7 days before	1 hour before	1 hour after	p-value/partial eta-squared	Significance
FVC	4.04±0.98	4.20±0.99	4.34±1.03	4.22±0.99	<0.001 / 0.591	* † ‡ § ¶
FEV ₁	3.54±0.83	3.63±0.82	3.74±0.84	3.69±0.80	0.006 / 0.378	† ‡ §
FEV ₁ /FVC	88.31±8.89	86.74±5.89	86.64±5.83	87.89±5.25	0.285 / 0.133	
PEF	5.40±1.44	6.39±1.92	7.08±1.94	7.03±2.05	<0.001 / 0.675	* † ‡ §
FEF ₂₅₋₇₅	4.14±1.08	4.06±0.99	4.19±0.91	4.28±0.90	0.252 / 0.143	
VC	3.83±0.76	4.10±0.90	4.23±0.94	4.18±0.94	<0.001 / 0.638	* † ‡ §
MVV	124.20±29.09	127.05±28.99	130.96±29.57	129.37±28.34	0.006 / 0.378	† ‡ §

The data represent as mean ± SD. p-value significance from repeated measures (Wilks' Lambda) analysis. The significantly different ($p < 0.05$) groups are flagged with *, †, ‡, §, ||, and ¶. *, 10 days before vs. 7 days before; †, 10 days before vs. 1 hour before; ‡, 10 days before vs. 1 hour after; §, 7 days before vs. 1 hour before; ||, 7 days before vs. 1 hour after; ¶, 1 hour before vs. 1 hour after. FVC: Forced vital capacity, FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second, FEV₁/FVC: The ratio of forced expiratory volume in 1 second to forced vital capacity, PEF: Peak expiratory flow, FEF₂₅₋₇₅: Forced expiratory flow 25–75%, VC: Vital capacity, MVV: Maximum voluntary ventilation.

**Figure 1.** Comparison of hemodynamic parameters before and after the exam period

Hemodynamic parameters measured 10 days, 7 days, and 1 hour before the exam and 1 hour after the exam. PR: Pulse rate, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure. The significantly different ($p < 0.05$) groups are flagged with †, §, ||, and ¶. †, 10 days before vs. 1 hour before; §, 7 days before vs. 1 hour before; ||, 7 days before vs. 1 hour after; ¶, 1 hour before vs. 1 hour after.

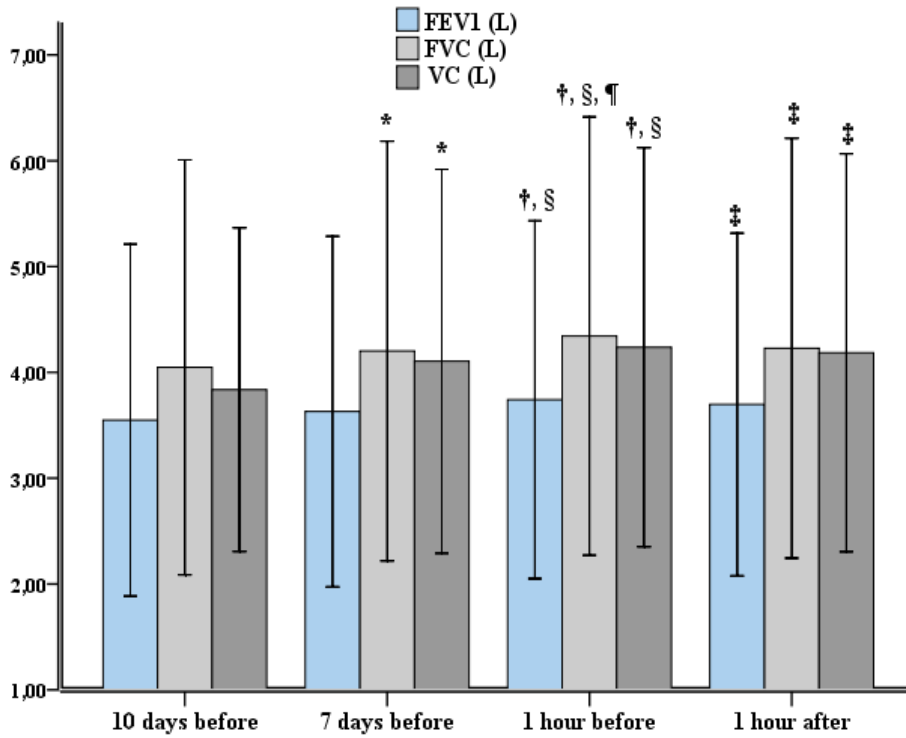


Figure 2. Comparison of respiratory parameters before and after the exam period

Respiratory tests measured 10 days, 7 days, and 1 hour before the exam and 1 hour after the exam. FVC: Forced vital capacity, FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second, VC: Vital capacity. The significantly different ($p < 0.05$) groups are flagged with *, †, ‡, §, and ¶. *, 10 days before vs. 7 days before; †, 10 days before vs. 1 hour before; ‡, 10 days before vs. 1 hour after; §, 7 days before vs. 1 hour before; ¶, 1 hour before vs. 1 hour after.

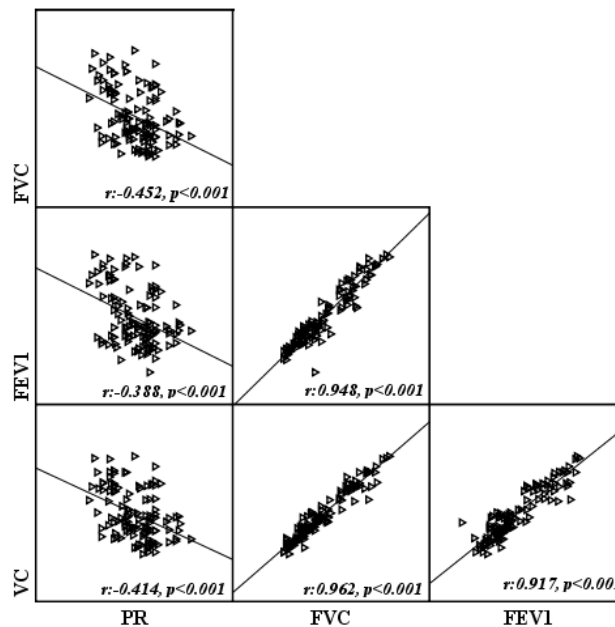


Figure 3. Correlation analysis between PR, and FVC, FEV₁, VC

FVC: Forced vital capacity, FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second, VC: Vital capacity, PR: Pulse rate

The autonomic nervous system plays a vital role in the regulation of MAP through the baroreceptor reflex (19). As the exam approached, a significant increase in MAP value was detected linearly with increasing stress. The decrease observed in the mean PR, SBP, DBP, and MAP values after the exam, compared to the pre-exam values, can be explained by the decrease in cardiac output and peripheral arteriolar resistance as a result of decreased sympathetic discharges after the exam (19). It has been reported that mental arithmetic stress, physical stress (13), and exam-period stress (12) cause a significant increase in RPP. In our study, RPP was found to increase significantly with the effect of exam stress, reaching a peak value 1 hour before the exam. It is thought that a similar increase in PR, SBP and RPP may facilitate coronary perfusion, allowing the effect of acute mental stress to be tolerated without causing any cardiovascular damage (13).

Oxygen saturation measurement in peripheral blood is a commonly used noninvasive practice to assess pulmonary and cardiovascular integrity (20). In our study, the SpO₂ value was found to be 98% at all measurement points, and exam stress did not cause hypoxemia. This situation is thought to be balanced with hemodynamic and respiratory changes in response to stress.

Autonomic nerves regulate airway functions through their effects on airway smooth muscle, bronchial vessels, and mucous glands (21). In stress studies, an increase in sympathetic stimulation due to stress induction is generally confirmed by an increase in heart rate. However, there is no consistent relationship between studies on average lung function changes. Contrary to studies reporting that there is a decrease in lung function in the presence of strong sympathetic induction (22) and a positive correlation between sympathetic excitation and respiratory resistance (20), there is a study reporting the presence of a positive correlation between post-stress epinephrine levels and PEF (23). In our study, it was determined that exam stress caused an increase in lung function. It was found that spirometry tests, such as FVC, FEV₁, PEF, MVV, and VC, done on the participants gradually increased until the exam and reached the highest level in the last measurement before the exam. This may be caused by bronchodilation through beta adrenergic receptors. Many stress factors also cause an increase in ventilation in humans. As a result of changes in breathing depth and frequency, minute ventilation is increased (24). In this study, the fact that the test stress caused a statistically significant change in MVV and VC can be interpreted as a sign of an increase in ventilation capacity. The absence of a relationship between groups at the FEV₁/FVC ratio may be due to the fact that the subjects in our study did not have any respiratory problems.

Exam stress affects the hemodynamic parameters (25,26) and respiratory functions of the participants. Medical students with high PR have a lower FVC, FEV₁, and VC, and conversely, medical students with low PR have a higher

FVC, FEV₁, and VC. The presence of a negative correlation between PR and FEV₁, FVC, and VC indicates that physiological compensation occurs through the dynamic balance between the respiratory cycle and PR. It is thought that RSA, baroreflex, chemoreflex, and hormones contribute to this physiological compensation mechanism. Cognitive tasks that require high and low cognitive control have been shown to affect RSA activity differently (8,27,28). High RSA magnitude is associated with lower respiratory rate and respiratory activities, which are characterized by increased tidal volume (8). Although the type of cognitive function (arithmetic or emotional) affects RSA activity, the person's adaptation to stress and its different intensity from cognitive task may be determinant of RSA activity.

Limitations

The small number of participants and lack of biochemical parameters that confirm the stress status are limitations of this study.

CONCLUSION

It is a general conclusion proved that exams were one of the strongest stress factors for medical students. This study found that exam stress caused an increase in sympathetic activity, which led to a significant increase in pulse, blood pressure, and lung respiratory functions. The increase in sympathetic stimulation resulting from stress induction, as well as the continuous increase in hemodynamic activity and its inability to compensate in the long term, may be a risk factor for cardiovascular diseases.

Acknowledgements

The author would like to thank Assoc. Prof. Hakim ÇELİK and Lecturer Dr. Abdullah TAŞKIN for their suggestions and comments on the manuscript.

Ethical Approval: This study was approved by the Harran University Clinical Research Ethics Committee (Date 12/02/2020 No: HRU/20.02.21). Informed and written consent was also obtained from the volunteers.

Author Contributions:

Concept: S.T.

Literature Review: S.T.

Design : S.T.

Data acquisition: S.T.

Analysis and interpretation S.T.

Writing manuscript: S.T.

Critical revision of manuscript: S.T.

Conflict of Interest: Author declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Author declared no financial support.



References

- Sharma B, Wavare R, Deshpande A, Nigam R, Chandorkar R. A study of academic stress and its effect on vital parameters in final year medical students at SAIMS Medical College, Indore, Madhya Pradesh. *Biomed Res.* 2011; 22(3):361-365.
- Singh R, Goyal M, Tiwari S, Ghildiyal A, Nattu SM, Das S. Effect of examination stress on mood, performance and cortisol levels in medical students. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2012; 56(1):48-55.

3. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002; 53:865-871.
4. Bali A, Jaggi AS. Clinical experimental stress studies: Methods and assessment. *Rev Neurosci.* 2015; 26(5):555-579.
5. Shah SJ, Patel HM. Effect of Examination Stress on Parameters of Autonomic Functions in Medical Students. *IJSR.* 2014; 3(7):273-276.
6. Piskorski J, Guzik P. Asymmetric properties of long-term and total heart rate variability. *Med Biol Eng Comput.* 2011; 49:1289-1297.
7. Yasuma F, Hayano J. Respiratory Sinus Arrhythmia: Why Does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm? *Chest.* 2004; 125(2):683-690.
8. Overbeek TJM, Boxtel AV, Westerink JHDM. Respiratory sinus arrhythmia responses to cognitive tasks: Effects of task factors and RSA indices. *Biol Psychol.* 2014; 99:1-14.
9. Tonhajzerova I, Mestanik M, Mestanikova A, Jurko A. Respiratory sinus arrhythmia as a non-invasive index of 'brain-heart' interaction in stress. *Indian J Med Res.* 2016; 144(11):815-822.
10. Puri SS, Kaundinya SD. Cardiovascular changes due to examination stress in First Year MBBS students. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2016; 5(3):810-816.
11. Kumari N, Kumar A, Kumar M. Comparison of cardiovascular, cognitive and stress parameters in presence and in absence of examination among medical students: An observational and prospective study. *Indian J Clin Anat Physiol.* 2019; 6(4):462-467.
12. Oyeyemi AY, Atama TI, Lawan A, Oyeyemi AL. Cardiovascular Parameters of Nigerian Physiotherapy Students During an End of Semester Examination. *Journal of Medical and Biomedical Sciences.* 2015; 4(2):14.
13. Sembulingam P, Sembulingam K, Ilango S, Sridevi G. Rate Pressure Product as a Determinant of Physical Fitness in Normal Young Adults. *IOSR-JDMS.* 2015; 14(4):8-12.
14. De Meersman RE, Zion AS, Giardina EGV, Weir JP, Lieberman JS, Downey JA. Estrogen replacement, vascular distensibility, and blood pressures in postmenopausal women. *Am J of Physiol.* 1998; 274(5):1539-1544.
15. Mahajan AS. Stress in Medical Education : a global issue or Much Ado About Nothing specific ? *SEAJME.* 2010; 4(2):9-13.
16. Abdulghani HM, AlKanhil AA, Mahmoud ES, Ponnampeluma GG, Alfaris EA. Stress and its effects on medical students: A cross-sectional study at a college of medicine in Saudi Arabia. *J Health Popul Nutr.* 2011; 29(5):516-522.
17. Dogan S, Nalcaci N, Dogan S, Badnjevic A, Kurtovic A, Marjanovic D. Changes in Blood Pressure and Heart Rate Measurement Undergraduate Students During Exam Period. *J Biom Biostat.* 2017; 8(2):1-5.
18. Al-sandook TA, Al-nuaimy KMT, Al-saffar MT. Effect of stress on arterial blood pressure In dental students. *Al-Rafidain Dental Journal.* 2007; 7(2):118-121.
19. DeMers D, Wachs D. *Physiology, Mean Arterial Pressure* [e-book]. StatPearls Publishing; 2019.
20. Ritz,Thomas, Wilhelm FH, Meuret AE, Gerlach AL, Roth WT. Airway response to emotion- and disease-specific films in asthma, blood phobia, and health. *Psychophysiology.* 2011; 48(1):121-135.
21. Jongste JCDE, Jongejan RC, Kerrebijn KF. Control of Airway Caliber by Autonomic Nerves in Asthma and in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143(6):1421-1426.
22. Ritz T, Steptoe A, DeWilde S, Costa M. Emotions and stress increase respiratory resistance in asthma. *Psychosom Med.* 2000; 62(3):401-412.
23. Kang DH, Fox C. Neuroendocrine and leukocyte responses and pulmonary function to acute stressors. *Ann Behav Med.* 2000; 22(4):276-285.
24. Tipton MJ, Harper A, Paton JFR, Costello JT. The human ventilatory response to stress: rate or depth? *J Physiol.* 2017; 595(17):5729-5752.
25. Acharya A, Sharma M. Acute effect of examination stress on cardiovascular parameters. *Int J Med Health Res.* 2017; 3(10):1-3.
26. Fejes I, Ábrahám G, Légrády P. The effect of an exam period as a stress situation on baroreflex sensitivity among healthy university students. *Blood Press.* 2020; 29(3):175-181.
27. Quintana DS, Heathers JAJ. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front Psychol.* 2014; 5:805.
28. Fortunato CK, Gatzke-Kopp LM, Ram N. Associations between respiratory sinus arrhythmia reactivity and internalizing and externalizing symptoms are emotion specific. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2013; 13(2):238-251.

Safety and Efficacy of Corneal Crosslinking Treatment in Children with Keratoconus

Keratokonuslu Çocuklarda Korneal Çapraz Bağlama Tedavisinin Güvenilirlik ve Etkinliği

Deniz ÖZARSLAN ÖZCAN¹ , Sait Coşkun ÖZCAN¹ 

¹ Department of Ophthalmology, Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Faculty of Medicine, Hatay, TURKEY

Abstract

Background: To evaluate the safety and efficacy of corneal crosslinking (CXL) treatment in children with keratoconus.

Materials and Methods: A total of 45 eyes of 34 children with progressive keratoconus were included in this study. CXL was performed according to the conventional method. Manifest refraction, uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), corneal topography values, and endothelial cell density (ECD) were evaluated at baseline and 24-month follow-up.

Results: The mean age of the patients was 14.6±3.5 years. The mean spherical equivalent readings were statistically significantly decreased at 24 months (p=0.016). There was a significant improvement in the mean UDVA and CDVA at 24 months (p=0.002, p=0.006, respectively). The mean K1 and K2 were statistically significantly reduced at 24 months postoperatively (p=0.004, p=0.006, respectively). There was no significant alteration in ECD at any follow-up examination. No significant sight-threatening complications were observed.

Conclusions: The CXL procedure seem to be safe and effective in stabilizing keratoconus progression in children within a follow-up of 24 months.

Key Words: Corneal crosslinking, Keratoconus, Pediatric keratoconus

Öz.

Amaç: Keratokonuslu çocuklarda korneal çapraz bağlama (CXL) tedavisinin güvenilirlik ve etkinliğini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya ilerleyici keratokonuslu 34 çocuğun 45 gözü dahil edildi. CXL geleneksel yöntemine göre yapıldı. Manifest kırılma, düzeltilmemiş uzak görme keskinliği (UDVA), düzeltilmiş uzak görme keskinliği (CDVA), korneal topografi değerleri ve endotel hücre yoğunluğu (ECD) başlangıçta ve 24 aylık takipte değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 14.6 ± 3.5 yıldı. Ortalama sferik eşdeğer değerler 24. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı (p=0.016). Ortalama UDVA ve CDVA'da 24. ayda anlamlı bir iyileşme vardı (sırasıyla p=0.002, p=0.006). Ortalama K1 ve K2 ameliyat sonrası 24. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı (sırasıyla p=0.004, p=0.006). Herhangi bir takip muayenesinde ECD'de anlamlı bir değişiklik olmadı. Görmeyi tehdit eden önemli bir komplikasyon gözlenmedi.

Sonuç: CXL prosedürü, 24 aylık takip süresi içinde çocuklarda keratokonus progresyonunu stabilize etmede güvenli ve etkili görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Kornea çapraz bağlanması, Keratokonus, Pediatrik keratokonus

Corresponding Author/Sorumlu Yazar

Dr. Deniz ÖZARSLAN ÖZCAN
Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi (31060) Alahan. Hatay, TURKEY

E-mail: deniz.0609@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 22.02.2021

Accepted / Kabul Tarihi: 15.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.885032

Introduction

Keratoconus is a progressive non-inflammatory disorder of the cornea leading to irregular astigmatism and loss of vision (1). The disease frequently begins during childhood and its incidence in the pediatric population under 14 years of age was determined to be 0.53% (2).

The youngest child with keratoconus reported in the literature was four years old (3). Family history and ocular allergy/eye rubbing are important risk factors for keratoconus. In children, the disease is frequently detected in more advanced stages with increased need for corneal transplant and it progresses rapidly (4,5). Keratoconus treatment in pediatric cases is thus a very important, sensitive and challenging process.

The main treatment modalities for keratoconus consist of spectacles, contact lenses, corneal cross-linking (CXL), intracorneal ring segments and keratoplasty. CXL is the only treatment procedure that stops the worsening of keratoconus by increasing corneal cross-links and strengthening the cornea (6). The efficacy of CXL has been demonstrated in numerous studies in adult patients (7-9). However, the effectiveness and long-term results of CXL in children are controversial and may generate different responses from those in adults. In addition, there is no standard for a pediatric keratoconus treatment protocol and the timing of surgery.

We aimed to investigate the long-term efficacy and safety of CXL in children for the treatment of progressive keratoconus in this study.

Materials and Methods

This study included pediatric patients with progressive keratoconus who were treated with CXL at our university hospital. This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee (Hatay Mustafa Kemal University non-interventional clinical research ethics committee Date:18/02/2021 Number:25/03). An informed consent form was obtained from the parents of the patients.

Patients younger than 18 years of age with a thickness of more than 400 μm at the thinnest location of the cornea and a confirmed keratoconus progression were enrolled into the study. The severity of the disease was evaluated using the Amsler-Krumeich classification (10). Patients with a history of keratitis, corneal scar and opacity, previous eye surgery, ocular infections, serious dry eye, and connective tissue diseases were excluded from the study. Contact lenses wearers stopped using the lenses two weeks before the treatment.

Manifest refraction, visual acuity, biomicroscopic evaluation, corneal topography (Sirius; CSO Inc, Italy) and specular microscopy (Topcon SP-3000P; Topcon Corp, Japan) were evaluated in a preoperative and a postoperative 24-month examination. All measurements were taken at the same time of day (10:00-12:00 A.M.). The main outcome measurements included spherical, cylindrical and spheric

equivalent (SE) refractive values, uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA),

pachymetry at the thinnest location, topographic parameters (K1, K2 and Kmean) and corneal endothelial cell density (ECD).

CXL Treatment Protocol

The CXL procedure was performed by the same experienced surgeon under ocular anesthesia. Following the conventional CXL protocol ophthalmic riboflavin solution (Mediocross M; Avedro Inc, USA) was instilled into cornea for 30 minutes and ultraviolet-A was applied at 3 mW/cm^2 irradiance for 30 minutes with a Vega CBM X linker (CSO, Florence, Italy). Postoperatively, topical moxifloxacin, dexamethasone and artificial tears were administered four times a day for four weeks.

Statistical Analysis

The study data were analyzed using SPSS version 21.0. The normal distribution of the results was checked using the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed as numbers and percentages, and quantitative results were expressed as mean \pm standard deviation or median (25-75% IQR). Parameters at baseline and postoperative 24-month follow-up were compared using the paired t test and the Wilcoxon paired test depending on the data distribution. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 45 eyes of 34 patients were included in the present study. The demographics and clinical features of the study population are summarized in Table 1. The mean age of the patients was 14.6 ± 3.5 years (10-17). A history of allergic symptoms was present in 67.6% of the patients. A majority of the patients had stage 2 and 3 keratoconus eyes (8.9% stage 1, 35.5% stage 2, 51.1% stage 3, 4.5% stage 4).

Table 1. Demographic data and baseline characteristics of the patients

(n=45)	Value
Age (years)	
Mean \pm SD	14.6 \pm 3.5
Range	10-17
Gender (%)	
Female	52.9
Male	47.1
Allergic symptoms (%)	67.6
Keratoconus stage (%)	
1	8.9
2	35.5
3	51.1
4	4.5

The mean refractive values, visual acuity and corneal parameters of the patients before and after CXL are summarized in Table 2. There was no significant change in spherical and astigmatic value at 24 months postoperatively. Compared to baseline, the mean SE was statistically significantly decreased at the 24-month follow-up ($p=0.016$).

There was a statistically significant improvement at the 24-month follow-up in UDVA (from 0.62±0.30 logMAR to 0.11±0.06 logMAR, p=0.003) and CDVA (from 0.62±0.30 logMAR to 0.11±0.06 logMAR p=0.005). The mean K1, K2 and Kmean values were significantly lower than the pre-operative values at the 24-month follow-up (from 47.38±3.40 D to 47.03±3.41 D, p=0.004; from 51.30±3.80 D to 50.22±3.99 D, p=0.002; and from 49.35±3.70 D to 48.58±3.54 D, p=0.003, respectively). The mean pachymetry value at the thinnest location remained stable post-operatively (p>0.05).

Table 2. Refraction, visual acuity and topographic values before and after CXL (n=45)

Parameter	Preoperative	24 Months	p
Spherical error (D)	-2.50 / (-5.00)-(-0.25)	-2.25 / (-5.00)-(-0.50)	0.104
Median / 25-75 IQR			
Cylindrical error (D)	-3.00 / (-5.00)-(-1.00)	-2.50 / (-4.00)-(-1.25)	0.114
Median / 25-75 IQR			
SE (D)	-5.50 / (-10.25)-(-3.00)	-4.25 / (-7.25)-(-2.25)	0.016
Median / 25-75 IQR			
UDVA (logMAR)	0.60 ± 0.38	0.50 ± 0.35	0.002
(Mean ± SD)			
CDVA (logMAR)	0.34 ± 0.22	0.27 ± 0.21	0.006
(Mean ± SD)			
K1 (D)	47.38 ± 3.40	47.03 ± 3.41	0.004
(Mean ± SD)			
K2 (D)	51.30 ± 3.80	50.22 ± 3.99	0.002
(Mean ± SD)			
Kmean (D)	49.35 ± 3.70	48.58 ± 3.54	0.003
(Mean ± SD)			
Thinnest location (µm)	440.40 ± 25.22	435.06 ± 26.92	0.266
(Mean ± SD)			
ECD (cells/mm ²)	2706 ± 266	2677 ± 237	0.484
(Mean ± SD)			

CDVA=corrected distance visual acuity; CXL= corneal crosslinking; ECD=endothelial cell density; SE= spherical equivalent; UDVA= uncorrected distance visual acuity

Significant p values are given in bold

In this study, an increase in Kmean 1 D and above after the treatment was defined as progression, a decrease of 1 D and above was defined as regression, and a change of up to ± 1 D was accepted as stabilization. Keratoconus progression, stabilization and regression percentages are shown in Figure 1. Kmean was stabilized in 67% (n=30) and regressed in 24% (n=11) of the eyes and progressed in 9% (n=4) of the eyes at 24 months postoperatively.

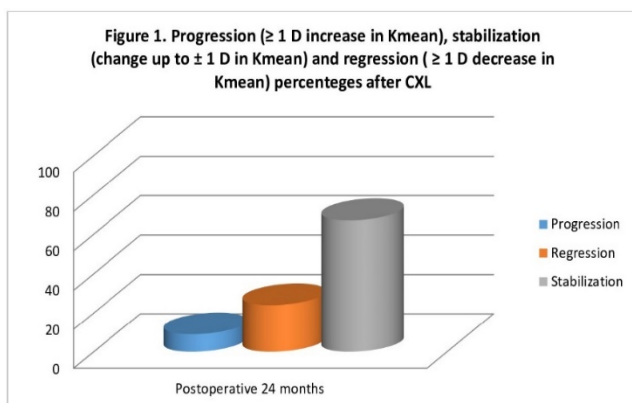


Fig 1. Progression, stabilization and regression percentages after CXL.

There was no significant change in ECD at 24 months after treatment (p=0.484). Postoperative complications such as corneal haze and scar, endothelial cell damage, infectious and sterile keratitis were not found after CXL.

Discussion

This study evaluated the safety and efficacy of CXL on keratoconus progression in children. The results showed that patients with pediatric keratoconus have significantly higher UDVA and CDVA, and significantly reduced K1 and K2 values at 24 months after CXL. Furthermore, no corneal endothelial cell loss or major adverse events were observed after treatment.

The efficiency of CXL in keratoconus progression has been proven in many clinical trials in adult population and studies have shown an increase in visual acuity and a regression in keratometry values after treatment (7-9). However, contradictory results about the outcomes of CXL in different age groups have been reported in literature. Some studies have reported that there was greater improvement in both visual acuity and keratometry values in the pediatric age group than adults (11,12). In contrast, other studies reported comparable and better functional and morphologic outcomes after CXL in adult populations (13-15). This difference could be explained by variations in mean age, keratoconus severity, CXL method and riboflavin content.

A previous study found no significant change in mean refraction, visual acuity and keratometry values in pediatric keratoconus patients at one-year follow-up (16). Another study reported significant improvement in CDVA and no significant change in keratometry 12 months after CXL in patients under 17 years of age (13). We demonstrated significant improvements in refraction, visual acuity and keratometry after CXL at the 24-month postoperative follow-up. Similar to our findings, significant improvement in CDVA and maximum keratometry was reported at two-year follow-up after CXL (17).

Stabilization (67%) and regression (24%) of keratometry was seen in 91% of eyes at 24 months in this study. Previously, this rate was reported as 85% by Padmanabhan et al. in their pediatric study group two years after CXL (18). The progression rate was reported to range from 0% to 15% in previous studies. Our result was consistent with the literature.

In this study, we found no significant alteration in ECD at 24-month follow-up. Similar findings have reported by Vinciguerra et al. after CXL in a pediatric age group (4). No major complications were observed postoperatively; therefore, our findings can be interpreted as demonstrating that CXL is safe in pediatric patients.

The present study has some limitations. There are studies in literature evaluating factors such as age, baseline corneal thickness and keratometry that affect the progression of keratoconus after CXL (18-20). If an adequate sam-

ple size had been reached, the comparison of these subgroups could have been added to the study. Another limitation was that the study had a single-center and a relatively small number of patients. Large-scale studies investigating the effectiveness of CXL in children would be helpful.

In conclusion, CXL has been shown to be safe and effective in stabilizing keratoconus progression, as well as improving visual acuity in a pediatric age group. Based on these findings, CXL can be used effectively to stop the progression of keratoconus in children. The efficacy and safety of CXL in the treatment of pediatric keratoconus should be investigated in longer follow-up studies with larger cohorts.

Ethical Approval: This study adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee (Hatay Mustafa Kemal University non-interventional clinical research ethics committee Date:18/02/2021 Number:25/03) . An informed consent form was obtained from the parents

Author Contributions:

Concept: D.O.O., S.C.O.

Literature Review: D.O.O., S.C.O.

Design : D.O.O., S.C.O.

Data acquisition: D.O.O., S.C.O.

Analysis and interpretation: D.O.O., S.C.O.

Writing manuscript: D.O.O., S.C.O.

Critical revision of manuscript: D.O.O., S.C.O.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998; 42(4):297-319.
- El-Khoury S, Abdelmassih Y, Hamade A, Slim E, Cherfan CG, Chelala E, et al. Pediatric keratoconus in a tertiary referral center: incidence, presentation, risk factors, and treatment. *J Refract Surg.* 2016; 32(8):534-41.
- Sabti S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in a 4-year-old child with keratoconus and Down syndrome. *Cornea.* 2015; 34(9):1157-60.
- Vinciguerra P, Albe E, Frueh BE, Trazza S, Epstein D. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(3):520-6.
- Leoni-Mesplie S, Mortemousque B, Touboul D, Malet F, Praud D, Mesplie N, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(1):56-62.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(5):620-7.
- O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O'Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97(4):433-7.
- Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea.* 2014; 33(1):43-51.
- Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008; 34(5):796-801.
- Krumeich JH, Kezirian GM. Circular keratotomy to reduce astigmatism and improve vision in stage I and II keratoconus. *J Refract Surg.* 2009; 25:357-65.
- Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Denaro R. Age-related long-term functional results after riboflavin UV A corneal cross-linking. *J Ophthalmol.* 2011; 2011:608041.
- Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg.* 2014; 30(7):454-60.
- Barbisan PRT, Pinto RDP, Gusmao CC, de Castro RS, Arieta CEL. Corneal collagen cross-linking in young patients for progressive keratoconus. *Cornea.* 2020; 39(2):186-91.
- Vinciguerra R, Romano M, Carnesca FI, Azzolini C, Trazza S, Morengi E, et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology.* 2013; 120(5):908-16.
- Uçakhan ÖÖ, Celik Buyuktepe T, Yavuz Z, Asbell PA. Pediatric versus adult corneal collagen crosslinking: long-term visual, refractive, tomographic and aberrometric outcomes. *Curr Eye Res.* 2021; 46(1):14-22.
- Wise S, Diaz C, Termote K, Dubord PJ, McCarthy M, Yeung SN. Corneal cross-linking in pediatric patients with progressive keratoconus. *Cornea.* 2016; 35(11):1441-3.
- Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. Visual, topographic, and pachymetric effects of pediatric corneal collagen cross-linking. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017; 54(12):84-9.
- Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, Natarajan R, Iyer G, Srinivasan B, et al. Corneal collagen cross-linking for keratoconus in pediatric patients-long-term results. *Cornea.* 2017; 36(2):138-43.
- Sarac O, Caglayan M, Cakmak HB, Cagil N. Factors influencing progression of keratoconus 2 years after corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *Cornea* 2016; 35(12):1503-7.
- Ozer MD, Batur M, Mesen S, Tekin S, Seven E, Yasar T. Comparison of the efficacy of accelerated corneal cross-linking in different pediatric age groups having progressive keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2020; 40(10):2651-8.

The New Anthropometric Measures in Patients With Hypothyroidism

Hipotiroidi Hastalarında Yeni Antropometrik Ölçümler

Gülsüm GÖNÜLALAN¹ , Yusuf TANRIKULU² 

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, KTO Karatay University, School of Medicine, Medicana Konya Hospital, Konya, TURKEY

² Department of General Surgery, KTO Karatay University, School of Medicine, Medicana Konya Hospital, Konya, TURKEY

Abstract

Background: We aimed to compare the new anthropometric measurements and traditional anthropometric measurements as body mass index which are used to display visceral adipose distribution in patients with hypothyroidism. We also aimed to investigate the new anthropometric measurements and Carotid intima media thickness as predictors of cardiovascular risk.

Materials and Methods: We include patients with hypothyroidism and healthy controls. The patients were divided into 3 groups as overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and control groups. Demographic data, anthropometric measurements, laboratory findings and CIMT of the patients and control group were also evaluated.

Results: The mean ages of the patients in groups were 37.46 ± 8.89 , 35.03 ± 13.06 and 38.79 ± 10.46 years respectively ($p=0.876$). The average of waist circumference in overt hypothyroidism group was statistically higher than control ($p<0.01$). The averages of waist circumference/height circumference in the hypothyroidism groups were statistically higher than the control. There was a strong correlation according to body adiposity index, abdominal volume index, and body roundness index as new anthropometric measurements and body mass index, waist circumference, hip circumference and waist/height ratio ($r>0.750$ $p<0.001$ for all values). The mean value of carotid intima media thickness of the overt hypothyroidism group was significantly higher ($p<0.01$).

Conclusions: We found strong correlations between new anthropometric and traditional anthropometric measurements in patient with hypothyroidism. Cardiometabolic risk has increased in patients with hypothyroidism, and routine use of new anthropometric measurements displaying body fat distribution and central obesity will be useful for early detection and treatment of cardiovascular complications.

Key Words: Hypothyroidism; Atherosclerosis; Anthropometry; Carotid intima-media thickness

Öz.

Amaç: Bu çalışmada visseral yağ dağılımını gösteren bel çevresi, beden kütle indeksi, bel kalça oranı ve bel boy oranı gibi geleneksel antropometrik ölçümler ile yeni antropometrik ölçümleri hipotiroidi hastalarımızda ölçmeyi amaçladık. Çalışmamızda ayrıca hipotiroidi hastalarında kardiyovasküler risk göstergesi olan karotis intima media kalınlıkları ile yeni antropometrik ölçümler arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Endokrinoloji ve Genel cerrahi polikliniğine başvuran hipotiroidi hastaları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Tüm grupların demografik verileri, fizik muayene bulguları, antropometrik ölçümleri, serum total kolesterol, trigliserid, yüksek ve düşük yoğunluklu lipoproteinler, tiroid hormon düzeyleri ve HOMA-Insulin direnci düzeyleri kaydedildi. Tüm gruplara ilk muayenede karotis intima media kalınlıkları ölçüldü.

Bulgular: Aşikar hipotiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $37,46 \pm 8,89$, $35,03 \pm 13,06$ ve $38,79 \pm 10,46$ olarak saptandı ($p = 0,876$). Bel çevresi ortalaması aşikar hipotiroidi grubunda tiroid gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p = 0,005$). Bel çevresi/boy çevresi ortalamaları hipotiroidi gruplarında tiroid grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Yeni ölçümlerden Vücut yağlanma indeksi, Vücut yuvarlaklık indeksi ve abdominal hacim indeksi ile klasik antropometrik ölçümler olan vücut kitle indeksi, bel ve kalça çevreleri ve bel/boy oranı arasında çok güçlü korelasyon saptandı (tüm değerler için $r >0.750$ ve $p<0.01$).

Sonuç: Hipotiroidizm hastalarında yeni antropometrik ölçümler ile geleneksel antropometrik ölçümler oldukça güçlü korelasyon göstermektedir. Hipotiroidizm hastalarında kardiyometabolik risk artmıştır ve bu risklerin erken tespiti için özellikle vücut yağ dağılımını ve santral obeziteyi gösteren yeni antropometrik ölçümlerin rutin kullanımı faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidizm; Ateroskleroz; Antropometri; Karotis İntima Media Kalınlığı.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar

Dr. Gülsüm GÖNÜLALAN
Kılınçarslan Mah. Nurdağ Sk, 11/25
Selçuklu/ Konya, TURKEY

E-mail: gselcuklu@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 30.12.2020

Accepted / Kabul Tarihi: 08.03.2021

DOI: 10.35440/hutfd.850782

Introduction

Thyroid hormone disorder is widely seen in society. There is subclinical hypothyroidism (SCH) having higher TSH and normal free T4 ratios differently from overt hypothyroidism in which higher TSH and lower free T4 ratios are observed (1). Since thyroid hormones play a critical role for the continuity of the metabolism, many systems in body are affected and findings, which might change according to the severity of the disease, occur in the event that they are insufficient. Obesity occurring with a decrease in energy expenditure is a metabolism disorder that might be observed with an increase in blood pressure, dyslipidaemia, insulin resistance, constipation, hypothyroidism (2). Determining amount and distribution of fat in body is significant for predicting problems that might be associated and determining risk factors. Cardiovascular disease risk and mortality are related with an increase in waist circumference (3). It has been shown that some conventional anthropometric measures might predict body fat distribution. Apart from body mass index (BMI) and waist circumference, there are values such as waist/hip ratio, waist/height ratio among these measures. Measurements of waist circumference and amount of intraabdominal fattening show a great correlation (4-5). Because of the limitations of these methods to estimate body fat ratio, new anthropometric measures as a body sharpness index (ABSI), body roundness index (BRI), body adiposity index (BAI), abdominal volume index (AVI) have been developed recently depending on measurement of waist circumference (6-7).

In our study, we purposed to measure new anthropometric measures as a body sharpness index (ABSI), body roundness index (BRI), body adiposity index (BAI), abdominal volume index (AVI), which are commonly used to display visceral adipose distribution in patients with hypothyroidism. Investigation of the relationship between new anthropometric measures with other conventional anthropometric measurements and hypothyroidism shows the value of new anthropometric measurements, which are measured easily, might be substituted for conventional anthropometric measures in hypothyroidism.

Materials and Methods

Study Plan and Patient Groups

Patients with hypothyroidism who visited Endocrinology and Metabolism Disorders and General Surgery polyclinics and healthy controls were included the study. The patients included in the study were divided into 3 groups: Overt Hypothyroidism Group (n=56): Patients with low serum free T4 and/or free T3 level and high TSH level (>10 mIU/l).

Subclinical Hypothyroidism Group (n=30): Patients with normal serum free T4 and free T4 levels, high TSH level (>4mIU/l).

Control Group (n=52): Patients including healthy individuals who visited check-up polyclinic.

Patients with comorbidities as acute coronary syndrome, hearth failure, stroke, pulmonary embolism, diabetes mellitus, renal failure, immunological disease history, receiving levothyroxine treatment due to hypothyroidism and patients under 18 years old were excluded.

Demographic data, physical examination findings, anthropometric measurements, serum total cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, thyroid hormone (TSH, sT3 and sT4) levels, insulin levels of all patients and the control group were recorded. This study has been approved by the Ethical Committee for Clinical Researches of KTO Karatay University (Date: 19/06/2020 Number:2020/045).

Anthropometric Measurements

All measurements were performed by the same physician. Anthropometric Measurements included the weight, height, and waist and hips circumference. Body Mass Index (BMI) was calculated by dividing body weight (kg) by the square of height (m²). Waist circumference was measured at the midpoint between iliac crests and the lowest rib while standing. Hip circumference was measured at the widest part of the hips. The average of these two values was taken as the waist-hip-ratio.

Body adiposity index (BAI), abdominal volume index (AVI), body roundness index (BRI), a body shape index (ABSI) were calculated using formulas [6-7].

BAI (Males and Females) = [Hip circumference (cm) / height (m) 1.5]-18

BRI= $364.2-365.5 \times V1 - [(Waist\ circumference / (2\pi) 2) / (0.5 \times height) 2]$

AVI = $[2\ cm (Waist\ circumference) 2 + 0.7\ cm (Waist-Hip) 2] / 1,000$

ABSI= $Waist\ circumference (BMI\ 2/3 \times Height\ 1/2)$

Insulin resistance was calculated using homeostasis model assessment (HOMA) formula [Fasting insulin (μU/mL) × Fasting glucose (mg/dl)/405]

Carotid Artery Ultrasonography

During the first examination, Carotid intima-media thickness (CIMT) measurements of the patients were made at the distance defined as the vein lumen echogenicity and media-adventitia echogenicity using LOGIQ P5 B-Mode Ultrasonographic device TM. Three measurements were performed from 1 cm proximal to both main carotid artery bifurcations and CIMT measurements were performed only from the posterior wall. The average CIMT was calculated from the average of measurements which were performed three times on both arteries.

Statistical Analysis

SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 15.0 package program was used to analysis of the data. Descriptive statistics for continuous variables were presented as mean ± standard deviation. Whether there were differences among groups for continuous variables was evaluated by using One-Way ANOVA or Kruskal Wallis variance analysis. Mann-Whitney U multiple variance analysis was used to evaluate which group was different when p

value was statistically significance. Chi-square test was used for the comparison of discrete variables. After the division of the patients into groups, Spearman's partial correlation coefficients were used to reveal the relationship between anthropometric measurements and biochemical measurements and CIMT in the patients of the subclinical hypothyroidism group. For all results, $p < 0.05$ value was accepted as statistically significant.

Results

The data belonging to the demographic, conventional and new anthropometric measures and laboratory parameters of the groups were summarized in Table 1. According to the obtained data, the means of age of the patients in the overt hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and control groups were 37.46 ± 8.89 , 35.03 ± 13.06 and 38.79 ± 10.46 , respectively ($p = 0.876$). In all groups, female gender ratio was more than male gender ratio, and the distribution of groups were similar ($p = 0.789$).

When classical anthropometric measures were taken into consideration, there was not any statistically significance between groups in terms of averages of BMI and hip circumference ($p > 0.05$ both). The average of waist circumference in the overt hypothyroidism group was higher than the control group ($p < 0.01$). The averages of waist circumference/height circumference ratio in the groups of overt and subclinical hypothyroidism were higher than the control group ($p = 0.009$ and $p = 0.023$ respectively). The ratio of waist circumference/hip circumference in the subclinical hypothyroidism group was significantly higher than the control group ($p < 0.05$).

BRI, which is one of the new indices, was significantly higher in both overt and subclinical hypothyroidism groups than the control group ($p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively). The averages of AVI and ABSI of the overt hypothyroidism group were statistically higher than the control group ($p < 0.01$). We did not find any difference between groups in terms of BAI ($p = 0.348$). The mean value of CIMT, which is used to assess cardiovascular disease risk, of the overt hypothyroidism group were significantly higher than the control group ($p < 0.01$).

There was not any difference in groups according to glucose, HDL and insulin averages, which are laboratory parameters ($p > 0.05$ in all). Additionally, we did not observed difference between groups in terms of HOMA-IR ($p = 0.531$). The values of total cholesterol, triglyceride and LDL of the overt hypothyroidism group were significantly higher than the control group ($p < 0.05$ for all).

The correlation analysis of measurements in subclinical hypothyroidism group is given in Table 2. We found positive correlations between CIMT and waist and hip circumferences, which are used to detect cardiovascular risk ($r(p) = 0.431 (0.017)$ and $r(p) = 0.413 (0.023)$). There was a very strong correlation between BAI, BRI and AVI, which are among new indices used to determine the risk, and classical anthropometric measurements including BMI,

waist and hip circumferences and waist/height ratio (for all values $r(p) = > 0.750 (< 0.001)$). We did not find any significant correlation between HOMA-IR and other laboratory parameters and anthropometric measures.

Discussion

One of the most significant symptoms of hypothyroidism is weight gain. It is thought that central obesity and dyslipidaemia contribute to increased atherosclerosis risk in patients with hypothyroidism (8). There are studies which claim that although it is clinically asymptomatic, SCD might be associated with cardiovascular diseases (9-10).

Thyroid hormones play a crucial role in synthesis, metabolism and mobilization of lipids. The effect of thyroid hormones has a key role in lipoprotein metabolism which determines cholesterol synthesis (11). The effect of hypothyroidism on glucose metabolism and insulin resistance is disputable. In our study, there was no difference between groups according to the averages of glucose, HDL and insulin. Total cholesterol, triglyceride and LDL values of the overt hypothyroidism were significantly higher than control group. We did not detect any difference between the HOMA-IR averages of groups.

However, BMI is widely used in the diagnosis of obesity, it is just a rough ratio and it does not reflect abdominal adipose mass exactly. Waist circumference is more sensitive in this respect. Determining abdominal fat amount better provides an advantage in terms of detection of cardiovascular risk (4). While evaluating obesity, different anthropometric measures other than BMI were used in different studies and the relationship between their capacities to evaluate was tried to be revealed. It has been proved that waist circumference and waist-height ratios are the best anthropometric parameters to predict body fat ratio. The waist-height ratio ≥ 0.5 is accepted to be an indicator of abdominal fattening (4-5). Eren et al, reported correlations between anthropometrics measurement as BMI, WC, WHR and central and total fat and insulin resistance indexes in obese prediabetic women (12). Similarly, we could not find any correlations between HOMA-IR and BMI, WC, HC, WHtR, WHR in patients with subclinical hypothyroidism. In another study, it was reported that waist-circumference and waist-height ratio would determine cardiovascular complications better than BMI and waist-hip ratio (13-14). Similarly to these studies, we did not find any difference between groups in terms of averages of BMI and hip circumference in our study. The average of waist circumference was significantly higher in the overt hypothyroidism group in comparison with the control group. The averages of waist/height ratio in the hypothyroidism groups were significantly higher than the control group. The waist/hip ratio of the subclinical hypothyroidism group was also significantly higher than the control group in our study.

Table 1. The Evaluation of Parameters in Groups

	Overt hypothyroidism (n=56)	Subclinic hypothyroidism (n=30)	Euthyroidism (n=52)	p
Age (year)	37.46 ± 8.89	35.03 ± 13.06	38.79 ± 10.46	0.876
Sex (M/F)	9/47	4/26	6/46	0.789
Traditional Anthropometric index				
BMI (kg/m ²)	29.18 ± 4.99	29.87 ± 5.09	29.12 ± 5.83	0.858
WC (cm)	94.48 ± 12.43 ^a	92.20 ± 9.52	88.54 ± 10.87	
HC (cm)	106.43 ± 11.82	103.70 ± 10.99	102.17 ± 12.43	0.231
WHtR	0.58 ± 0.07 ^b	0.58 ± 0.07*	0.55 ± 0.07	
WHR	0.89 ± 0.06	0.89 ± 0.04 [#]	0.87 ± 0.05	0.073
New Anthropometric index				
BAI	33.51 ± 6.72	34.10 ± 6.74	31.84 ± 6.87	0.348
BRI	5.11 ± 1.57 ^b	5.11 ± 1.48 [#]	4.40 ± 1.50	
AVI	18.29 ± 4.63 ^c	17.28 ± 3.58	16.06 ± 3.96	
ABSI	0.08 ± 0.01 ^d	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	
CIMT	0.58 ± 0.11 ^d	0.61 ± 0.11	0.35 ± 0.12	
HOMA-IR	2.47 ± 1.40	2.29 ± 1.08	2.86 ± 3.97	0.531
Thyroid Hormones				
TSH	28.92 ± 38.04 ^d	6.64 ± 2.15 ^d	1.87 ± 1.01	
fT3	2.66 ± 0.66 ^d	2.92 ± 0.29 ^d	3.20 ± 0.37	
fT4	0.99 ± 0.36 ^e	1.12 ± 0.17	1.31 ± 1.35	
Laboratory				
Glucose	88.95 ± 9.06	89.67 ± 6.91	90.00 ± 7.71	0.853
Total cholesterol (mg/dL)	203.97 ± 42.86 ^f	197.23 ± 37.01	183.85 ± 31.17	
Triglyceride (mmol/L)	1.46 ± 0.53 ^g	1.36 ± 0.64	1.20 ± 0.58	
HDL (mmol/L)	1.23 ± 0.30	1.29 ± 0.42	1.25 ± 0.33	0.847
LDL (mg/dL)	128.91 ± 40.19 ^h	119.33 ± 31.86	108.90 ± 27.19	
Insülin (mIU/ml)	11.14 ± 5.79	10.27 ± 4.59	12.54 ± 16.74	0.458

$p^a = 0.005$, $p^b = 0.009$, $p^c = 0.007$, $p^d < 0.001$, $p^e = 0.003$, $p^f = 0.010$, $p^g = 0.012$ and $p^h = 0.007$, $p^* = 0.023$, $p^{\#} = 0.047$, $p^{\#} = 0.023$ in comparison with control group

Abb. ABSI; a body shape index, AVI; abdominal volume index, BAI; Body adiposity index BMI; Body Mass Index, BRI; body roundness index, CIMT; Carotid intima-media thickness, fT3; Free triiodothyronine, fT4; Free thyroxine, HC; Hip circumference (cm), HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR; homeostasis model assessment -Insulin resistance, LDL-C; Low density lipoprotein cholesterol, TSH; Thyroid stimulating hormone, WC; Waist circumference (cm), WHR; Waist-hip-ratio, WHtR; Waist-height ratio,

Table 2. Pearson correlation analysis of measurements in subclinical hypothyroidism group

	BMI	WC	HC	WHtR	WHR
Traditional Anthropometric index					
BMI	1	0.825 (<0.001)	0.814 (<0.001)	0.860 (<0.001)	-0.063 (0.739)
WC	0.825 (<0.001)	1	0.904 (<0.001)	0.924 (<0.001)	0.120 (0.529)
HC	0.814 (<0.001)	0.904 (<0.001)	1	0.869 (<0.001)	-0.314 (0.091)
Waist-height ratio	0.860 (<0.001)	0.924 (<0.001)	0.869 (<0.001)	1	0.033 (0.864)
Waist-hip ratio	-0.063 (0.739)	0.120 (0.529)	-0.314 (0.091)	0.033 (0.864)	1
Traditional Anthropometric index					
BAI	0.804 (<0.001)	0.753 (<0.001)	0.873 (<0.001)	0.912 (<0.001)	-0.352 (0.056)
BRI	0.865 (<0.001)	0.917 (<0.001)	0.858 (<0.001)	0.998 (<0.001)	0.044 (0.816)
AVI	0.837 (<0.001)	0.998 (<0.001)	0.907 (<0.001)	0.921 (<0.001)	0.108 (0.570)
ABSI	-0.354 (0.055)	0.200 (0.289)	0.066 (0.728)	0.134 (0.479)	0.299 (0.108)
CIMT	0.215 (0.253)	0.431 (0.017)	0.413 (0.023)	0.397 (0.030)	-0.050 (0.816)
HOMA-IR	0.056 (0.770)	-0.018 (0.926)	0.000 (0.998)	0.010 (0.959)	-0.050 (0.793)
Laboratory					
TSH	-0.291 (0.118)	-0.237 (0.207)	-0.266 (0.155)	-0.291 (0.119)	0.096 (0.614)
Glucose	0.139 (0.462)	0.218 (0.246)	0.196 (0.299)	0.069 (0.719)	0.069 (0.719)
Total cholesterol	0.160 (0.398)	0.188 (0.319)	0.173 (0.360)	0.242 (0.198)	0.017 (0.928)
Triglyceride	0.095 (0.619)	0.140 (0.460)	0.009 (0.963)	0.155 (0.412)	0.278 (0.138)
HDL	-0.226 (0.230)	-0.238 (0.205)	-0.109 (0.565)	-0.176 (0.353)	-0.296 (0.112)
LDL	0.250 (0.182)	0.220 (0.244)	0.159 (0.402)	0.251 (0.180)	0.115 (0.545)
Insülin	0.042 (0.824)	-0.039 (0.838)	-0.024 (0.901)	0.012 (0.948)	-0.044 (0.817)

Abb. ABSI; a body shape index, AVI; abdominal volume index, BAI; Body adiposity index BMI; Body Mass Index, BRI; body roundness index, CIMT; Carotid intima-media thickness, HC; Hip circumference (cm), HDL-C: High density lipoprotein cholesterol, HOMA-IR; homeostasis model assessment -Insulin resistance, LDL-C; Low density lipoprotein cholesterol, TSH; Thyroid stimulant hormone, WC; Waist circumference (cm), WHR; Waist-hip-ratio, WHtR; Waist-height ratio

Kabat et al. reported that waist/height ratio is an outstanding predictor of glucose, triglyceride and HDL, and waist/height ratio can predict diabetes, dyslipidaemia or hyperuricemia and hypertension better than BMI in postmenopausal women. Besides, Kabat et al. found that when waist/hip ratio was compared to BMI, waist/height ratio or waist circumference, it became the weakest predictor of all cardiometabolic risk factors (15). CIMT is also recently used as a non-invasive indicator in the development of atherosclerosis (16-17). In our study, the mean value of CIMT was found significantly higher in the hypothyroidism groups than the control group. This result shows that cardiovascular disease risk has increased in hypothyroidism. However, there was a positive correlation between CIMT and waist circumference and hip circumference in the subclinical hypothyroidism group in our study, we did not detect a correlation between CIMT and waist/hip ratio.

The adipocytokines originating from visceral adipose tissue is more effective in development of atherosclerosis. The increased visceral adipose tissue, adipocytokines and proinflammatory response have been related with increased insulin sensitivity, dyslipidemia and atherosclerosis (18). However, the enhancement of visceral adipose tissue is generally seen with weight gain, it is reported that the visceral adipose tissue might increase independent of weight gain (19). It is reported that waist circumference measurement was not always sufficient to determine visceral adipose tissue. Especially, it is insufficient in separating subcutaneous adipose tissue and visceral adipose tissue. Therefore, it is important to use new anthropometric measurements to evaluate visceral adipose tissue. The conducted studies have found that BRI has a good distinctive power for diabetes or CVD and risk factors (20-21). BRI is better than waist/height ratio in predicting of body fat and visceral adipose tissue percentages (7). Liet G et al. also reported a significant correlation between BRI and BMI and waist circumference in over weight and obese patients, and a weak the relationship between BRI and waist-hip ratio (22). Similarly, there was a very strong correlation between BAI, BRI and AVI and conventional anthropometric measures including BMI, waist and hip circumferences and waist/height ratio in our study.

While Fujita et al. compared ABSI with BMI or waist circumference, they found that ABSI was not a suitable predictor for hypertension, diabetes and dyslipidaemia in Japanese adults (23). In our study, there was no correlation between ABSI and BMI, waist and hip circumferences, waist-height ratio and waist-hip ratio.

The primer limitations of our study are the number of samples in groups and the absence of follow-up period. It might give more information about the relationship between CIMT and new anthropometric parameters and the development of cardiovascular events with a wide number of patients.

Cardiovascular disease risk has increased in patients with hypothyroidism and using simple, cheap methods will be beneficial in terms of early detection and treatment. In particular, routine use of new anthropometric measures showing body fat distribution and central obesity will be very useful in terms of cardiovascular risk. We believe that it is possible to use new anthropometric measures in patients with hypothyroidism as an alternative obesity measurement and predictor for cardiovascular diseases. There is a need for extended studies which will be conducted on this topic.

Ethical Approval: This study has been approved by the Ethical Committee for Clinical Researches of KTO Karatay University (Date: 19/06/2020 Number:2020/045).

Author Contributions:

Concept: G.G.

Literature Review: G.G.

Design : G.G., Y.T.

Data acquisition: G.G.

Analysis and interpretation: G.G., Y.T.

Writing manuscript: G.G., Y.T.

Critical revision of manuscript: G.G., Y.T.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

References

1. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: Etiology, Diagnosis and Management. *Med Clin N Am.* 2012; 96(2):203-21.
2. Tuğrul A. Hipotiroidi. Özata M, ed. *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*, İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık, İstanbul, 2011:154-63.
3. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2105-20.
4. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646-53.
5. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, Böhler S, Lehnert H, Zeiher AM et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):589-94.
6. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring N et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19(5):1083-89.
7. Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Dymyna G et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(11):2264-71.
8. Verma A, Jayaraman M, Kumar HK, Modi KD. Hypothyroidism and obesity. Cause or effect? *Saudi Med J.* 2008; 29(8):1135-38.
9. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):270-78.

10. Valentina VN, Marijan B, Chedo D, Branka K .Subclinical hypothyroidism and risk to carotid atherosclerosis. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(7):475-80.
11. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens).* 2002;1(4):218-23.
12. Eren MA, Torun AY, Ulaş T, Aydoğan T, Demir M, Sabuncu T. Prediyabetik Obezler Kadınlarda Vücut Kompozisyonunu Etkileyen Klinik ve Biyokimyasal Faktörler. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2014;11(2): 130-37.
13. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factor: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012; 13(3):275–86.
14. Savva SC, Lamnisos D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 24(6):403–19.
15. Kabat GC, Heo M, Van Horn LV, Kazlauskaitė R, Getaneh A, Ard J et al. Longitudinal association of anthropometric measures of adiposity with cardiometabolic risk factors in postmenopausal women. *Ann Epidemiol.* 2014; 24(12):896–902.
16. Jadhav UM, Kadam NN Carotid intima media thickness as independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2001; 53(4):458-62.
17. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SAMG. Is carotid artery intima media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk.* 2002; 9(2):77-81.
18. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care.* 2010;33(4):920-2.
19. Shimabukuro M, Kozuka C, Taira S, Yabiku K, Dagvasumberel M, Ishida M, et al. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: new paradigm in cardiovascular medicine. *The journal of medical investigation : JMI.* 2013;60(1-2):1-14.
20. Maessen MF, Eijsvogels TM, Verheggen RJ, Hopman M, Verbeek A, Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One.* 2014;17(9):e107212
21. Chang Y, Guo X, Li T, Li S, Guo J, Sun Y. A body shape index and body roundness index: two new body indices to identify left ventricular hypertrophy among rural populations in northeast China. *Heart Lung Circ.* 2016; 25(4):358–64.
22. Li G, Wu HK, Wu XW, Cao Z, Tu YC, Ma Y et al. The feasibility of two anthropometric indices to identify metabolic syndrome, insulin resistance and inflammatory factors in obese and overweight adults. *Nutrition.* 2019; 57:194-201.
23. Fujita M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S, Hata A Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015; 10(6):e0128972.

Scheimpflug-Placido Disk Topografi ile Sağlıklı ve Sistemik Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında Fakoemülsifikasyon Öncesi ve Sonrası Pupil Çapının Değerlendirilmesi

Evaluation of Pupil Diameter Before and After Phacoemulsification in Healthy and Systemic Arterial Hypertension Patients with Scheimpflug-Placido Disc Topography

Yakup GÜNEŞ¹, Ali ŞİMSEK², Müslüm TOPTAN²

¹ Batman Bölge Hastanesi Göz Kliniği, Batman, Türkiye

² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları AD, Şanlıurfa, Türkiye

Öz.

Amaç: Sağlıklı ve sistemik arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda fakoemülsifikasyon cerrahisi öncesi ve sonrası pupil çapının değişimini Scheimpflug-Placido Disk Topografisi (Sirius, CSO Inc.) ile değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Bu çalışmada fakoemülsifikasyon planlanan 75 sağlıklı ve 77 sistemik arteriyel hipertansiyon (HT) hastası alındı. Pupil çapı (PÇ) ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 ay sonra Kombine Scheimpflug-Placido Disk Topografisi pupillometresi ile ölçüldü. Grupların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası pupil çapı değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Sağlıklı grupta ameliyat öncesi ve sonrası pupil çapı değişimi anlamlı bulundu (5,13± 1,38 mm ve 3,07± 0,52 mm sırasıyla. p < 0,05). HT grupta ameliyat öncesi ve sonrası pupil çapı değişimi anlamlı bulundu (5,26± 1,39 mm ve 3,14± 0,51 mm sırasıyla. p < 0,05). Sağlıklı ve HT gruplarında PÇ değişiminin etki değerleri farklı bulundu (1,48; 1,77 sırasıyla).

Sonuç: Fakoemülsifikasyon sonrası iki grupta PÇ azaldı. Fakoemülsifikasyon cerrahisinin HT hastalarında PÇ değişimi, sağlıklı gruba göre daha fazla olduğu izlenmektedir. Bu değişimi HT hastalar'da yapılacak refraktif cerrahi palanlarken göz önüne alınması önemli olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fakoemülsifikasyon, Pupil Çapı, Topografi

Abstract

Background: We aimed to evaluate the change of pupil diameter before and after phacoemulsification surgery in patients with healthy and systemic arterial hypertension with Scheimpflug-Placido Disc Topography (Sirius, CSO Inc.).

Materials and Methods: This study included 75 healthy and 77 systemic Arterial Hypertension (HT) patients scheduled for phacoemulsification. Pupil Diameter (PD) was measured by combined Scheimpflug-Placido Disc Topography pupillometer before and 1 month after surgery. The preoperative and postoperative pupil diameter values of the groups were compared.

Results: In the healthy group, the change of pupil diameter before and after surgery was significant (5.13 ± 1.38 mm and 3.07 ± 0.52 mm, respectively. p < 0.05). In the HT group, the change of pupil diameter before and after surgery was significant (5.26 ± 1.39 mm and 3.14 ± 0.51 mm, respectively. p < 0.05). The effect values of PS change in healthy and HT groups were found different (1.48; 1.77 respectively).

Conclusion: PD decreased in two groups after phacoemulsification. It is observed that phacoemulsification surgery is more prominent in HT patients than in the healthy group. It will be important to consider this change when planning refractive surgery in HT patients.

Key words: Phacoemulsification, Pupil Diameter, Topography.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Doç. Dr. Ali Şimşek,
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
63000 Şanlıurfa, Türkiye.

e-mail: alisimsek1980@gmail.com

Geliş tarihi / Received:
19.07.2020

Kabul tarihi / Accepted:
25.04.2021

DOI: 10.35440/hutfd.771443

Giriş

Ön segment parametrelerinden pupil çapının (PÇ) değerlendirilmesi oftalmik muayenenin önemli bir parçasıdır. Klinik uygulamada, ön segmentin görüntülenmesi geleneksel olarak yarı lamba biyomikroskopisi ile gerçekleştirilir, ancak parametrelerinin objektif değerlendirmesi sınırlıdır. Bununla birlikte güncel görüntüleme yöntemlerinden olan Scheimpflug kamera sistemleri; korneanın ön ve arka yüzeylerinin, ön kamara derinliğinin, pupil çapı, ön kamara açısı, iris ve merceğin objektif olarak değerlendirme imkanını bize sunar (1).

Modern hayatta PÇ değerlendirilmesi hastaların görme beklentisini tahmin etme açısından önem arz etmektedir (2). Psö dofakik hastalarda görme kalitesini daha iyi anlamak için katarakt cerrahisinin PÇ değişikliği yaptığını bilmek önemlidir. Psö dofakik hastalarda PÇ kamaşma (3,4), görüntünün uyum mesafesi (5,6), binoküler görme keskinliği (7) ve çok odaklı bir göz içi lensi (GİL) ile uzak ve yakın görme keskinlikleri gibi çeşitli görsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (8).

Yapılan güncel çalışmalarda katarakt ameliyatından sonra pupil şekli ve cevabının sıklıkla değiştiği bulunmuştur (9,10). Özellikle bazı intrakapsüler ve ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonundan sonra sabit bir dilate pupilla ortaya çıkar (11). Ayrıca Koch ve ark., ameliyat sonrası PÇ ameliyat öncesi büyüklükle orantılı korelasyon göstermediği bildirmektedir (12).

Katarakt cerrahisi sonrası PÇ ve şeklindeki değişikliklerde, kullanılan cerrahi teknikler, gözü etkileyen sistemik bir hastalığın varlığı ve hastanın kullandığı ilaçlar önemli olduğundan dolayı, hangi hastaların multifokal GİL implantasyonu için en uygun olduğunu seçmek zordur (13).

Biz bu çalışmada fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanan sağlıklı ve sistemik arteriyel hipertansiyon hastalarında ameliyat öncesi ve sonrası PÇ değişiklikleri inceledik. Ameliyat öncesi ve sonrası PÇ arasında bir korelasyon olup olmadığını değerlendirdik

Materyal ve Metod

Bu geriye dönük olarak planlanan bu çalışma Batman Bölge Devlet Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinde 01/01/2019 ile 12/15/2019 tarihleri arasındaki dosyalar çalışmaya alındı. Çalışma için Batman Bölge Devlet Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (21.01.2020 tarihli, karar no:225). Tüm araştırma Helsinki deklarasyonu kurallarına uygun şekilde yürütüldü. Bu çalışmada fakoemülsifikasyon yapılan ve sorunsuz fakoemülsifikasyon ameliyatı geçiren 75 sağlıklı ve 77 sistemik arteriyel hipertansiyon (HT) hastası alındı. İskemik optik nöropati, diğer optik sinir hastalığı, retinal arter tıkanıklığı, retinal ven tıkanıklığı, glokom öyküsü, serebrovasküler inme veya geçici iskemik atak, iris neovaskülarizasyonu, iris atrofi veya asimetrik şekilli pupillası olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Fundus muayenesine ve retina patolojisi sınıflamaya engel olacak düzeydeki katarakt olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca miyopik, hipermetropik ve astigmatik kırılma

kusurları ± 1.0 D'den büyük olan hastalar da dışlandı. Kataraktı kortikal lens opasiteleri $2+$ 'den büyük olan hastalar ve HT olan hastalar çalışmaya alındı. HT grubunda, arterde hafif incelmeye olan (Derece 1) hipertansif retinopati hastaları çalışmaya dahil edildi. Kombine Kombine Scheimpflug-Placido Disk Sistemi (Sirius, CSO Inc.) ile sağlıklı ve sistemik arteriyel hipertansiyon hastalarında PÇ'nin fakoemülsifikasyon öncesi ve ameliyattan 1 ay sonra ölçümler kayıt altına alındı. Aynı Teknisyen tarafından yapılan ölçümler alındı. Tüm ölçümler standart loş ışık koşullarında elde edilmiştir. Sirius yeni bir topografi cihazıdır. Cihaz monokromatik 360 derece rotasyon yapan Scheimpflug kamera ve 22 halkalı Placido-diski kombine eder, kornea ve ön kamaradan 25 radial kesit alır. Tek bir kesitte kornea ön ve arka yüzeyinin tanjansiyel ve aksiyel kurvatür bilgisini sağlar, korneanın global refraktif gücünü verir, çoğu göz içi yapıların biometrik ölçümlerini verir. Kornea ön yüzeyinden 35632 nokta ve kornea arka yüzeyinden 30 000 nokta 475 nm mavi led ışığı ile incelenir. Bir taramayı tamamladıktan sonra, birçok ön kamara parametreleri ile beraber PÇ'da bize verir.

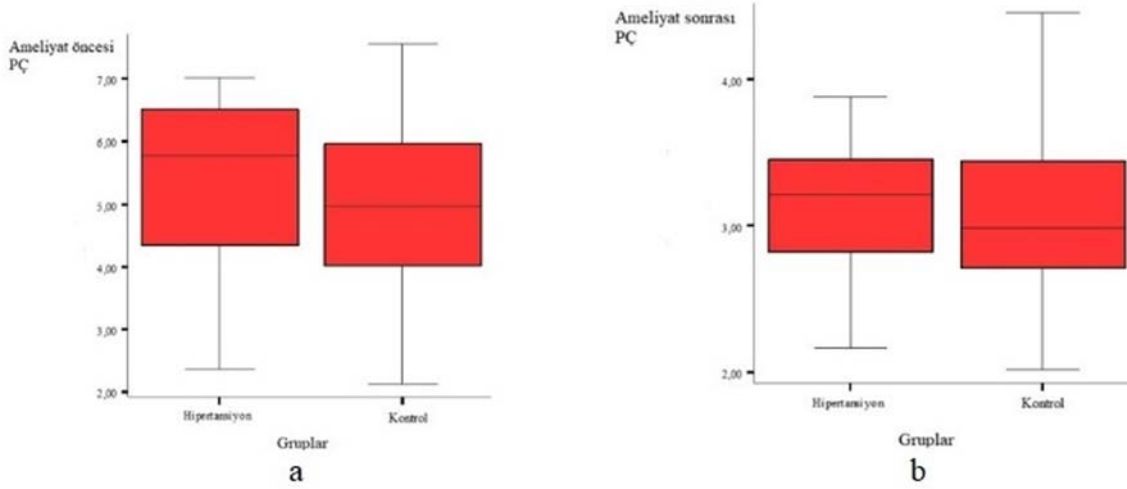
Tüm ameliyatlar lokal anestezi altında aynı cerrah tarafından ve CENTURION® Vision System (Phacoemulsification System, Alcon, US) cihazıyla yapıldı. Tüm hastalara AcrySof IQ Monofocal IOL (Alcon Inc, US) takıldı.

İstatistiksel analiz, Windows Sürüm 15.0 (Spss Inc., Chicago, IL, ABD) için spss ile gerçekleştirildi. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak bildirildi. Bir grupta devam eden değişkenler için normallik Shapiro-Wilks testi ile belirlendi. Değişkenler normal dağılım gösterdi ($p > 0.05$). Bu nedenle, ameliyat öncesi ve sonrası dönemler arasındaki değişkenleri karşılaştırmak için eşleştirilmiş t-testi kullanıldı. İlişkileri değerlendirmek için Pearson'un korelasyon testi kullanıldı. Değişkenler arasında $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ameliyatın gruplar üzerindeki etki değeri hesaplandı (Etki büyüklüğü değeri $d = t / \sqrt{n}$ veya $d = \text{ortalamlar arası fark} / \text{ortalamlar arası farkın std. Deviation}$). Etki değerinin büyümesi, PÇ'nin ameliyattan daha çok değiştiğini gösterir.

Bulgular

Hipertansiyon grubunun 35'ü (45.5%) kadın ve 42'i (54.5%) erkek iken kontrol grubunun 35'ü (46.7%) kadın ve 40'si (53.3%) erkek idi. Hipertansiyon grubunun yaş ortalaması $63,03 \pm 5,73$ yıl ve kontrol grubunun $65,27 \pm 9,05$ yıl idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yoktu. ($p > 0,05$).

Sağlıklı ve hipertansiyon grubunun ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası PÇ Şekil 1' de görülmektedir. Sağlıklı grupta ameliyat öncesi ve sonrası PÇ değişimi anlamlı bulundu ($5,13 \pm 1,38$ mm ve $3,07 \pm 0,52$ mm sırasıyla. $p < 0,05$). HT grubunda ameliyat öncesi ve sonrası PÇ değişimi anlamlı bulundu ($5,26 \pm 1,39$ mm ve $3,14 \pm 0,51$ mm sırasıyla. $p < 0,05$). Sağlıklı ve HT gruplarında PÇ değişiminin etki değerleri farklı bulundu (Sırasıyla 1,48 ve 1,77 sırasıyla).



Şekil 1. Grupta ameliyat öncesi (a) ve ameliyat sonrası(b) pupil çapı.
PÇ; Pupil Çapı

Tartışma

Pupil çapı uyarının parlaklığına ve diğer çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. PÇ görsel fonksiyon üzerindeki önemli etkiye sahiptir (14). Pupil çapı ve şekli, alan derinliği ve ayrıca retinal aydınlık üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu durumda doğrudan görsel performansı etkiler. Klinik uygulamadaki pupillometri sistemlerinin çoğu, pupil görüntüsünü yakalamak için yakın kızıl ötesi aydınlatma kullanır (15). Çoğu sistemde bu durum ortak bir özelliktir. Çalışma şekli bir ışık kaynağı ile doğrudan göz aydınlatılması ve ardından kızılötesine yakın bir kamera ile pupil görüntüsü yakalanmasıdır (16).

Çalışmamız HT hastalarında katarakt cerrahisinin PÇ üzerinde etkileri değerlendirmiştir. Katarakt cerrahisini takiben PÇ değişiklikleri hakkında literatürde çalışmalara mevcuttur. Bu çalışmalarda multifokal GİL gibi farklı koşullarda PÇ'a (12), arka kamara fakik GİL'ler (17), iris fiksasyonlu GİL'ler ve diyabetes mellituslu hastalar (18) PÇ üzerindeki etkisine bakılmıştır. Bu çalışmalarda katarakt cerrahisini takiben PÇ ve şeklinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olduğu görülmüş ve ameliyat sonrası PÇ küçülme ortalaması %11 ile %13 arasında tespit edilmiştir (19). PÇ değişiklikleri, hacimli kristal lensin çıkarılmasından sonra artan AC derinliği ve hacmi ile ilişkili olabilir. Bir diğer faktör ortalama kalınlık 4.4 mm olan lensin daha ince bir IOL ile değiştirmesidir (20). Ön segmentte değişen bu parametreler azaltılmış IOL hacim, daraltıcı iris kaslarının daha fazla hareket serbestliğine izin verebilir ve bu durum iris kaslarının tam kasılmasını sağlayarak PÇ küçültür. Katarakt ameliyatından sonra bu tür kısıtlamaların radikal olarak azaltılması (hatta ortadan kaldırılması) daha dairesel (daha az eksantrik) pupil büyüklüğüne katkıda bulunan bir faktör olabilir. Katarakt ameliyatından sonra daha dai-

resel (daha az eksantrik) pupil büyüklüğüne katkıda bulunan bir faktör olabilir. Bizim çalışmamızda hem sağlıklı grupta hem de HT grupta PÇ'ı postoperatif değerleri istatistiksel olarak düşmüştür ve HT hastalarında etkisi daha büyük olmuştur. Bizim çalışmamızda HT hastalarında da bakılması çalışmamızı farklı kılıyor.

Literatürler incelendiğinde, HT gibi sistemik etkileri olan Diyabet hastalığının pupillaya etkileri daha önce birçok çalışmada ayrıntılı biçimde incelendiği halde, HT'nun etkisini inceleyen çalışmalara ulaşamadık. Diyabetin mikroanjiopati yaptığı bunun sonucu olarak nöropati yaptığını biliyoruz. Diyabetik nöropati, DM'un yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biridir (21). Diyabetik otonomik nöropati istemsiz-otonomik sinirsel kontrolün bulunduğu tüm doku ve organlarda kendini gösterebilir, sempatik ve/veya parasempatik sinirleri etkileyebilir (22). Gözle ilgili otonomik nöropatiler, pupilla bozuklukları, gözyaşı salgısında ve kornea duyarlılığında azalmayı içerir (23). Diyabete bağlı pupiller otonomik nöropati hemen daima pupillanın normale kıyasla küçük olmasıyla kendini gösterir. Diyabetik küçük pupilla, sempatik sinirlerdeki hasara bağlı olarak, otonomik dengenin parasempatikler lehine bozulması sonucunda ortaya çıkar (24). Diyabetik hastalarda sempatik iris innervasyonunun daha hassas olması, bu sinir yolunun daha uzun olmasından kaynaklanabilir (25). Hipertansiyon da diyabetten farklı olarak damar cidarında elastik lamınanın kalınlaşması ve hiyalin değişiklikleri dahil olmak üzere kan damarlarında fiziksel değişikliklere neden olan bir mikroanjiopatiye neden olur. Kan damarlarının doğrudan görülebildiği göz dokularında hipertansiyon ile ilişkili değişiklikler aşağıdaki gibi görülebilir ve derecelendirilebilir. Hipertansif retinopati, retinal vasküler oklüzyon, retinal makroanevrizma ve iskemik optik nöropatiyi içerir. Hipertansiyon, Diyabetik Retinopatinin (DR) görme tehdit

edici etkilerini de şiddetlendirebilir ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunun gelişiminde bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (26).

Hipertansiyonun DR gelişiminde ve ilerlemesinde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu otomatik düzenleme diyabet hastalarında bozulmakta, böylece hipertansiyonun DR üzerindeki zararlı etkisi için bir mekanizma sağlamaktadır (27). HT hasta grubunda diyabete benzer bir şekilde, sempatik sinirlerdeki hasara bağlı olarak, otonomik dengenin parasempatikler lehine bozulması meydana gelmiş olabilir. Bu durumun PÇ değişimi üzerindeki etkinin daha büyük olmasını açıklayabileceğini düşünüyüz.

Katarakt cerrahisinde daha iyi sonuçlara ulaşmak için yoğun çaba içinde olduğumuz bu zaman diliminde; katarakt cerrahisi planladığımız HT'lu hastalardaki PÇ değişiminin tahmin edilebilmesi önemlidir. Hastaların Görme beklentisi ve doğru lens seçimize yardımcı olabilir.

Kataraktan sonra HT ve sağlıklı grupta da PÇ azaldığını gözlemledik. Katarakt cerrahisinin HT hastalarında PÇ değişimi sağlıklı hasta gurubuna göre daha fazla olduğu gözlemledik. HT hastalar'da yapılacak katarakt cerrahi palanlarken göz önüne alınması önemli olacaktır.

Etik onam: Çalışma için Batman Bölge Devlet Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onam alındı (21.01.2020 tarihli, karar no:225).

Yazar Katkıları:

Konsept: Y.G., A.Ş.

Literatür Tarama A.Ş., M.T.

Tasarımı: A.Ş.

Veri toplama: Y.G.

Veri analizi ve yorumlama: A.Ş., M.T.

Makale yazımı: A.Ş.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: Y.G., A.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Rabsilber TM, Khoramnia, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. J Cataract Refract Surg. 2006;32: 456-59.
2. Koch DD, Samuelson SW, Haft EA, Merin LM. Pupillary size and responsiveness implications for selection of a bifocal intraocular lens. Ophthalmology.1991;98:1030-35.
3. Koch DD, Jardeleza TL, Emery JM, Franklin D. Glare following posterior chamber intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg. 1986; 12:480-84.
4. Masket S. Relationship between postoperative pupil size and disability glare. J Cataract Refract Surg. 1992; 18: 506-07.
5. Nakazawa M, Ohtsuki K. Apparent accommodation in pseudophakic eyes after implantation of posterior chamber intraocular lenses: optical analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci.1984; 25:1458-60.
6. Elder MJ, Murphy C, Sanderson GF. Apparent accommodation and depth of field in pseudophakia. J Cataract Refract Surg. 1996; 22:615-19.
7. Obara Y, Hashi H, Tonaki M, Yoshida S. Causes of binocular dysfunction in pseudophakic eyes[Japanese]. Jpn IOL Soc J. 1989; 3:59-63.

8. Ravalico G, Baccara F, Bellavitis A. Refractive bifocal intraocular lens and pupillary diameter. J Cataract Refract Surg. 1992; 18:594-97.
9. Gibbens MV, Goel R, Smith SE. Effect of cataract extraction on the pupil response to mydriatics. Br J Ophthalmol. 1989; 73:563-65.
10. Yap EY, Aung T, Fan RFT. Pupil abnormalities on the first postoperative day after cataract surgery. Int Ophthalmol. 1996; 20:187-92.
11. Golnik KC, Hund PW, Apple DJ. Atonic pupil after cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 1995; 21:170-75.
12. Koch DD, Samuelson SW, Villarreal R, Haft EA, Kohlen T. Changes in pupil size induced by phacoemulsification and posterior chamber lens implantation: consequences for multifocal lenses. J Cataract Refract Surg. 1996; 22:579-84.
13. Zaczek A, Zetterstrom C. Cataract surgery and pupil size in patients with diabetes mellitus. Acta Ophthalmol Scand. 1997; 75:429-32.
14. Watson AB, Yellott JI. A unified formula for light-adapted pupil size. J Vis. 2012;12(10):12.
15. Lee JC, Kim JE, Park KM, Khang G. Evaluation of the methods for pupil size estimation: on the perspective of autonomic activity. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2004;2:1501-04.
16. Roberts DK, Yang Y, Lukic AS, Wilensky JT, Wernick MN. Quantification of pupil parameters in diseased and normal eyes with near infrared iris transillumination imaging. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2012; 43(3):196-204.
17. Keuch RJ, Bleckmann H. Pupil diameter changes and reaction after posterior chamber phakic intraocular lens implantation. J Cataract Refract Surg. 2002;28(12):2170-72.
18. Dick HB, Aliyeva S, Tehrani M. Change in pupil size after implantation of an iris-fixated toric phakic intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2005;31(2):302-07.
19. Totsuka K, Kato S, Shigeeda T, Honbo M, Kataoka Y, Nakahara M et al. Influence of cataract surgery on pupil size in patients with diabetes mellitus. Acta Ophthalmol. 2012;90(3):237-39.
20. Holladay JT, Praeger TC. Accurate ultrasonic biometry in pseudophakia. Am J Ophthalmol. 1989;107(2):189-90.
21. Aring A, Jones D, Falko J. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. Am Fam Physician. 2005;7:2123-30.
22. Vinik AI, Stansberry KB, Nakave AA, Patel CV. Diabetic neuropathy in older adults. Clin Geriatr Med 2008;24:407-39.
23. Jacobson DM. Pupil involvement in patients with diabetes-associated oculomotor nerve palsy. Arch Ophthalmol. 1998;116:723-7.
24. Smith SE, Smith SA. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. Diabetologia. 1983;24:330-2.
25. Ishikawa S, Bensaoula T, Uga S, Mukuno K. Electron microscopic study of iris nerves and muscles in diabetes. Ophthalmologica. 1985;191:17283.
26. Fraser-Bell S, Symes R, Vaze A. Hypertensive eye disease: a review. Clin Exp Ophthalmol. 2017;45(1):45-53.
27. Rassam SM, Patel V, Kohner EM. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation Hypertensive eye disease: a review 51 in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. Exp Physiol. 1995; 80: 53.

Üç Testis Şikâyeti ile Gelen Hastada Paratestiküler Mikst Fibrosarkom

Paratesticular Mixed Fibrosarcoma in a Patient Coming with Three Testicles

Eser ÖRDEK¹, İbrahim Halil ALBAYRAK¹, Bülent KATI¹, Halil ÇİFTÇİ¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Öz.

Paratestiküler liposarkomlar, skrotum içerisinde rastlanan nispeten yaygın sarkomlardır ancak miksoid varyantı çok nadir rastlandığı kabul edilir. Bu malign hastalığın seyrek olması sebebiyle standart bir tedavi protokolü mevcut değildir. Literatürde bu konu ile ilgili farklı sonuçları olan çeşitli tedaviler uygulanmıştır. Bu vakamızda fazladan testisi olma şikâyeti ile gelen hastada sol paratestiküler yumuşak dokudan köken alan bir miksoid liposarkom olgusunu sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Paratestiküler sarkom, Yumuşak doku sarkomu, Liposarkom

Abstract

Paratesticular liposarcomas are relatively common sarcomas in the paratesticular region but the myxoid variant is considered very rare. There is no standard treatment protocol due to this malignant disease is rare. In the literature, various treatments have been applied with different results on this subject. In this case, we aimed to present a case of myxoid liposarcoma originating from the left paratesticular soft tissue in the patient who came with the complaint of having extra testes.

Keywords: Paratesticular sarcoma, Soft tissue sarcoma, Liposarcoma

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Eser Ördek

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

E-mail: dr_eseser@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:

06.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:

14.07.2020

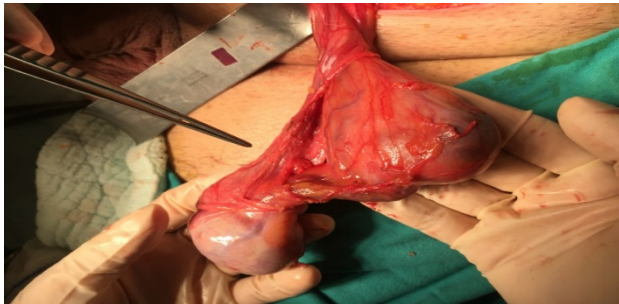
DOI: 10.35440/hutfd.733233

Giriş

Paratestiküler sarkomlar nadir görülmekle birlikte kesin orijinini tespit etmek zordur. Bununla beraber tümörlerin en sık spermatik korddan (%90) kaynaklandığı düşünülmektedir (1). Ayrıca testiküler tunika katlarından veya epididimden köken alabilirler. Bu tümörleri önemli kılan özelliği yetersiz eksizyonun ardından yüksek lokal rekürrens potansiyeline sahip olmalarıdır. Bu vakada 69 yaşında erkek hastada sol paratestiküler yumuşak dokudan köken alan paratestiküler miksoid liposarkom olgusunu sunduk.

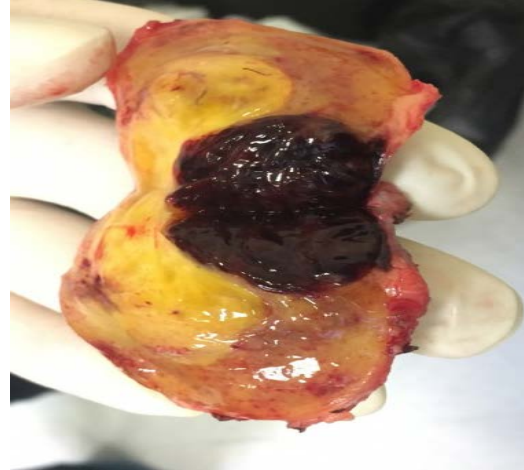
Olgu Sunumu

69 yaşında erkek hasta, bir ay önce fark ettiği sol skrotumunda ağrısız şişlik ve fazla testis şüphesi ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenede sol testisten bağımsız, testisin superiorunda sert yapıda düzgün sınırlı yaklaşık 5 cm'lik bir kitle palpe edildi. İnguinal bölgede lenfadenopati palpe edilmedi. Yapılan skrotal doppler ultrasonografide sol spermatik kord distalinde 44x27 mm boyutunda heterojen hiperekoik kitlesel lezyon izlendi. Bu kitle lezyonu içerisinde 2 cm çaplı heterojen hipoekoik oluşum rapor edildi. Hastanın hikayesinde herhangi bir travma ya da geçirilmiş ateşli hastalık yoktu. Bütün kan değerleri ve testis tümör markerları normaldi. Hastanın preoperatif çekilen tüm abdomen ve toraks görüntülemelerinde, metastaz veya lenfadenopati izlenmedi. Hastaya malignite şüphesi sebebiyle sol inguinal eksplorasyon yapılarak kitle normal testis dokusu ile birlikte komplet çıkarıldı (Resim 1).



Resim 1. Skrotal eksplorasyon sırasında gözlenen ekstra testis görünümü oluşum

Spesmenin patolojik incelemesinde, testiküler ekstra oluşumun Malign Mezenkimal Neoplazisi olduğu ve histopatolojik bulguların "Miksofibrosarkom benzeri patern yapıları içeren liposarkom" ile uyumlu olduğu rapor edildi (Resim 2). Hastanın medikal onkoloji ile birlikte yapılan takiplerinde cerrahiden sonraki üç ve altı aylık kontrollerinde tümör nüksü veya metastaz bulgusu izlenmedi.



Resim 2. Kitlenin makroskopik iç yapısı.

Tartışma

Miksoid liposarkomlar, skrotal boşluğun çok nadir görülen bir tümörüdür. Bu anatomik bölgede liposarkomların yaklaşık %3,3'ünü temsil eder (1). Genellikle orta yaş veya daha ileri yaşlardaki erkek hastalarda görülmektedir. Paratestiküler liposarkomların çoğu primerdir ancak bir kısmı femoral bölge veya testisleri çevreleyen yağ dokusu gibi diğer bölgelerdeki liposarkomların metastazı olabilir. Ele gelen bir skrotal veya inguinal kitle, hidrosel, germ hücreli tümörler, epididimal tümörler, skrotal lipoma, epididimit, orşit, epidermoid kist ve metastaz gibi benign veya malign hastalıklarla karıştırılan en yaygın bulgulardır (2). Genellikle ameliyat sonrası histopatolojik olarak tanı konulmaktadır. Lokal nüks yapmaları ara malign davranışından kaynaklanır. Çok nadir de olsa uzak organlara metastaz yapabilirler. Miksoid liposarkomlar için genel sağkalımı etkileyen çeşitli prognostik faktörler bildirilmiştir. Bunlar yuvarlak hücre bileşeninin yüzdesi, MIB-1 LI (MIB-1 labelling index), nekroz, mitoz ve tümör derecesidir (3).

Paratestiküler miksoid liposarkom için altın standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Buna rağmen çevre yumuşak dokuların geniş lokal eksizyonu ve spermatik kordun yüksek ligasyonu ile radikal orşiektomi, bu hastalığın tedavisinde en iyi sonuçları veren cerrahi tedavi yöntemidir (4). Bu şekilde inkomplet rezeksiyon ile ilişkili meydana gelebilecek nüks riski minimize edilmiş olur. Genel kabul gören orşiektomi yöntemi inguinal insizyondur. Bununla birlikte bu hastalarda rutin olarak metastaz dışında retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (5). Kemoterapi tedavisine kısmen dirençli olmaları sebebiyle, miksoid liposarkomda rutin adjuvan

sistemik tedavi endikasyonu yoktur. Tümör rekürrensının yeterli tedavisi, daha önce yapılmadığı takdirde, sıklıkla radikal orşiektomi ile geniş inguinal lenf nodu rezeksiyonunu içerir. Ancak tam tümör eksizeyonu yapılamıyorsa, adjuvan radyoterapi lokal rekürrens oranını belirgin olarak azaltabilir (6). Büyük organların veya kan damarlarının invazyonuna sekonder cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda tek tedavi olarak radyoterapi önerilir (6). Miksoid liposarkom, tüm alt tiplerin en radyosensitifidir (7).

Sonuç olarak, miksoid liposarkom için ameliyat öncesi tanı konulmasında zorluklar yaşanabilmektedir. Önceden tanı konulmuş veya yüksek şüphe uyandırmış ise geniş lokal eksizeyon ve yüksek ligasyon ile radikal orşiektomi en iyi tedavi yöntemidir. Lokal nüks ve uzak metastaz riski nedeniyle miksoid liposarkom hastalarında uzun dönemli onkolojik takibi önerilir.

Hasta onamı: Olgu sunumu için hastadan yazılı onam alındı

Yazar Katkıları:

Konsept: E.Ö., B.K., H.Ç.

Literatür Tarama: E.Ö., B.K.

Tasarımı: E.Ö., B.K., H.Ç.

Veri toplama: İ.H.A., B.K.

Veri analizi ve yorumlama: E.Ö., B.K., H.Ç., İ.H.A.

Makale yazımı: E.Ö., B.K., H.Ç.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: E.Ö., B.K., H.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, Motiwala H, Karim O. Adult paratesticular tumours. *BJU Int* 2002;90:707-15.
2. Fitzgerald S, MacLennan GT. Paratesticular liposarcoma. *J Urol*. 2009;181:331-32.
3. Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Kawai A, Moriyama N. Prognostic significance of grading (MIB-1 system) in patients with myxoid liposarcoma. *J Clin Pathol*. 2003;56:579-82.
4. Mondaini Palli D, Saieva C. Clinical characteristics and overall survival in adult genitourinary sarcomas treated with a curative intent: a multicenter study. *Eur Urol*. 2004;47:468-73.
5. Li F, Tian R, Yin C. Liposarcoma of the spermatic cord mimicking a left inguinal hernia: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2013;11:18.
6. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Costabile RA. Myxoid liposarcoma of the scrotal wall. *J Urol*. 1995;153:1938-39.
7. Lissmer L, Kaneti J, Klain J, Peiser J, Maor E, Cohen Y. Liposarcoma of the perineum and scrotum. *Int Urol Nephrol*. 1992;24(2):205-10.

Bilateral Temporal Kemik Fraktürüne Bağlı Sensörinöral İşitme Kaybı: Olgu Sunumu

Sensorineural Hearing Loss Due to Bilateral Temporal Bone Fracture: Case Report

İsmail İYNEN¹, Servet ERDEMES¹, Ali AKBAŞ¹, Müslüm AYRAL¹, Mustafa ÇOBAN¹

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Öz.

Temporal kemik fraktürü nedeniyle başvuran hastalarda timpanikmembranperforasyonu, orta kulak hasarı, sensörinöral işitme kaybı ve kemikçik kopuklukları gibi çok çeşitli otolojik problemler görülebilir. Temporal kemik fraktürü oluşan hastalarda dikkatli bir odyovestibüler değerlendirme yapılması gereklidir. Bu çalışmada bilateraltemporal kemik fraktürü nedeniyle timpanikmembran sağlam ve ileri derecede bilatransensörinöral işitme kaybı olan bir olguyu sunduk. Hastaya medikal tedavi uygulandıktan sonra düzelme olmaması üzerine koklearimplantçerrahisi uygulandı. Bilateraltemporal kemik fraktürü sonucu bilateral ileri derecede sensörinöral işitme kaybı nadir görülür. Bu hastalar uygun medikal tedaviden sonra düzelme olmazsa koklearimplant uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Temporal kemik fraktürü, Koklear implant, İşitme Kaybı

Abstract

Various autological problems such as tympanic membrane detection, middle ear damage, sensorineural hearing loss and ossicular ruptures can be seen in patients who apply for temporal bone fracture. A careful audiovestibular evaluation is required in patients with temporal bone fractures. In this study, we presented a case with tympanic membrane intact and severe bilateral sensorineural hearing loss due to bilateral temporal bone fracture. After the medical treatment, the patient was treated with cochlear implant surgery. Bilateral advanced sensorineural hearing loss is rare as a result of bilateral temporal bone fracture. If these patients do not improve after appropriate medical treatment, a cochlearimplant can be applied.

Keywords: Temporal bone fracture, cochlear implant, Hearing Loss

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Prof. Dr. İsmail İYNEN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Osmanbey Kampüsü,
Haliliye / Şanlıurfa

E-mail: iynen@hotmail.com

Geliş tarihi / Received:
11.05.2020

Kabul tarihi / Accepted:
13.01.2021

DOI: 10.35440/hutfd.735630

4-7 Nisan 2019 tarihinde 15. Türk
Rinoloji Kongresi, 7.Ulusal
OtolojiNörootoloji Kongresi ve
3.Ulusal Baş Boyun Cerrahisi
Kongresinde poster olarak
sunulmuştur.

Giriş

Temporal kemik kırıkları sıklıkla odyovestibüler işlev kaybına neden olur. Özellikle otik kapsülü içeren transvers kırıklarda bu risk daha fazladır. Koklear implantasyon, temporal kemik travmasının neden olduğu derin sensorinöral işitme kaybında etkili bir aural rehabilitasyondur. Ameliyat için karar vermek ve implante edilecek tarafı belirlemek için preoperatif temporal kemik bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve promontoryumstimülasyon testi gereklidir. Anatomik düzensizlik nedeniyle cerrahi zor ve komplike olabilir. Ayrıca, koklea içindeki fibroz ve kısmi ossifikasyon beklenmelidir (1). Otik kapsülü içeren temporal kemik kırığı işitsel ve vestibüler fonksiyonların tamamen kaybolmasına yol açabilirken, kırığı olmayan hastalar koklear sarsıntı nedeniyle derin duyuşal işitme kaybı yaşayabilir. Koklear implantasyon, koklear travmaya bağlı, ancak hala sağlam bir işitme siniri olan, derin sensorinöral işitme kaybında endikedir (2).

Olgu Sunumu

Kırkbir yaşında erkek hasta yaklaşık altı hafta önce düşme sonucu iki taraflı temporal kemik kırığı ve intrakranial kanama varlığı sonucu beyin cerrahi tarafından tedavi edildikten sonra bilateral işitme kaybı şikayeti ile kulak burun boğaz kliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayene her iki kulak zarı doğal olarak tespit edildi. Yapılan saf ses odyodabilateral 100 dB sensorinöral işitme kaybı mevcuttu. Her iki kulakta tip A timpanogram ve bilateral akustik refleks yokluğu elde edildi. Yapılan ABR'de bilateral 100 dB'de V. dalga edilemedi. Ayrıca hastaya bilateral yapılan promontoryumstimülasyon testinde sol kulakta daha belirgin olmak üzere her iki kulakta 8. kranial sinir sağlam olarak rapor edildi.



Şekil 1. Bilateral temporal kemik fraktürü olan olgunun BT görüntüsü



Şekil 2. Sol kulağa koklear implant takılan hastanın odyometrik değerleri.

Çekilen bilgisayarlı temporal kemik tomografisinde her otik kapsülü içeren transversfraktür mevcuttu (Şekil 1). Ayrıca hastaya temporal MRI çekildi. Temporal MRI sonucunda her iki 8. kranial sinir salim olarak rapor edildi.

Bu bulgular sonucunda hastanın sol kulağına koklear implant yapıldı. Koklear implant sonrası sol kulakta saf ses ortalaması 45 dB seviyesine kadar çıkmıştır (Şekil 2).

Tartışma

Temporal kemik kırıklarında odyovestibüler sistem sıklıkla etkilenir. Otik kapsülü içeren kırıklarda corti organı etkilenerek sensorinöral işitme kaybı oluşur. BT ile tespit edilemeyen kırıklar genellikle mikro kırıklar ve koklear sarsıntı sonucu işitme kaybı oluşur. Bilateral temporal kemik kırığı sonucu iki taraflı derin işitme kaybı oluşması durumunda hastada 8. kranial sinir ve beyin dokusu sağlam ise koklear implant uygulanabilir (3).

Temporal kemik kırığı sonucu saçlı hücreler, destek ve ganglion hücreler zarar görebilir. Travmadan sonra mümkün olduğu kadar en erken zamanda implantasyon yapılmalıdır. Böylelikle spiral ganglion hasarı en az olacak ve erken dönemde doğal işitme tekrar sağlanacaktır. Labirentteki ossifikasyon ve enfeksiyon elektrotun kolaylıkla yerleşmesini engeller. Bundan dolayı koklearosteogenezis oluşmadan en kısa sürede implantasyon yapılması uygundur (4).

Temporal kemik kırıklarında retrokoklear patolojiler

(işitsel sinir ve beyin dokusu) olabilir. Ayrıca bu kırıklar internal akustik kanalı içeriyorsa bu hastalara beyin sapı implantı yapmak daha uygun olacaktır. Promontoryomstimülayon testi ile sekizinci sinir varlığı kesinleştirilir. Ayrıca temporal kemik fraktürü oluşan vakalarda koklearimplantasyona bağlı oluşabilecek komplikasyonlarda bir farklılık tespit edilmemiştir (5).

Hasta onamı: Olgu sunumu için hastadan yazılı onam alındı

Yazar Katkıları:

Konsept: İ.İ., S.E, A.A

Literatür Tarama İ.İ., S.E, A.A

Tasarımı İ.İ.

Veri toplama: M.A., M.Ç.

Veri analizi ve yorumlama: A.A., İ.İ.

Makale yazımı: İ.İ., A.A.

İçeriğin eleştirel incelenmesi: İ.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Chung JH, Shin MC, Min HJ et al. Bilateral cochlear implantation in a patient with bilateral temporal bone fractures. Am J Otolaryngol. 2011 May- Jun;32(3):256-8.
2. Simons JP, Whitaker ME, Hirsch BE. Cochlear implantation in a patient with bilateral temporal bone fractures. Otolaryngol-HeadNeckSurg. 2005 May;132(5):809-11.
3. Shin JH, Park S, Baek SH, et al. Cochlear implantation after bilateral transverse temporal bone fractures. Clin Exp Otorhino laryngol 2008;1:171-3.
4. Simons JP, Whitaker ME, Hirsch BE. Cochlear implantation in a patient with bilateral temporal bone fractures. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:809-11.
5. Brown KD, Balkany TJ. Benefits of bilateral cochlear implantation: a review. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007;15:315-8.