



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt /No: 58

Sayı/No: 1

Nisan/April 2020

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/CLINICAL TRIALS

- **Protrombin Zamanı Ölçümünde Kan Örneği Hacminin Test Sonucu Üzerine Etkisi**
Muammer YÜCEL
- **Postmenopozal Dönemdeki Kadınlarda Stres Üriner İnkontinans Tanısında Periüretal Doppler Ultrasonografi'nin Yeri**
Duygu ADIYAMAN ve Ark.
- **Megaloblastik Anemili Erişkin Hastalarda Tedavi İlişkili Erken Dönem Serum Potasyum Değerlerinin ve EKG Bulgularının Değerlendirilmesi**
Volkan KARAKUŞ ve Ark.
- **Bir Psikiyatri Kliniğinde 2012 Yılında ve 2013 Yılında Yatan Hastaların Madde Kullanım Bozukluğu Eşanı Oranlarının Karşılaştırılması**
Esin EVREN KILIÇASLAN ve Ark.
- **Kolorektal Dışı Gastrointestinal Kanser Hastalarında Farklı Prediktif Skorlama Sistemlerin Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması**
Adnan KUVVETLİ
- **Orbital İnvazyon Gösteren Sinonazal Tümörler**
Meryem ALTIN EKİN ve Ark.
- **Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Problemleri**
Sevinç ŞAHİN ATİK ve Ark.
- **Treatment Approaches in Ectopic Pregnancy: Retrospective Analysis of a Tertiary Referral Center**
Mehmet Ferdi KINCI ve Ark.
- **The Possible Effect Of Residence Area And Vitamin D Levels On Progression Of Multiple Sclerosis**
Aygül TANTİK PAK ve Ark.
- **Investigation Of The Amount Of Iodine In The Skin And Body Fluids Of Rats Used Antimicrobial Drep**
Bayram ÇOLAK ve Ark.
- **Could C-Reactive Protein/Prealbumin Ratio Predict The 48-Hour Mortality Of Intensive Care Patients? A Retrospective, Observational Cohort**
Cihangir DOĞU ve Ark.
- **Meme Kanseri Ki67 ve p53'ün Diğer Prognostik Faktörler ile Korelasyonu**
Emine Özlem GÜR ve Ark.
- **Menstrüel Siklüs Fazlarının Ameliyat Öncesi Anksiyete Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi**
Selçuk KAYIR ve Ark.
- **Kardiyoloji Uzmanlarının Egzersiz Alışkanlıklarının Egzersiz Reçetesi Vermesine Etkisi**
Deniz AYTEKİN ve Ark.
- **The Factors Affecting Mortality In Penetrating Liver Injuries Due to Military And Civilian Fire Arms**
Şahin KAYMAK ve Ark.

OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

- **Intrakraniyal Kanama İle Başvuran Hemofili Olgusu: Hemofili Hastaları Sadece Faktör Eksikliğinden mi Kanar?**
Eren ARSLAN DAVULCU ve Ark.
- **Penetran Travmaya Bağlı İzole Safra Kesesi Yaralanması: Bir Olgu Sunumu**
Feyyaz GÜNGÖR ve Ark.
- **Approach to Type 1 Choledochal Cysts: Case Series**
Kürşat YEMEZ ve Ark.
- **Tanısı Gecikmiş Bir Granülomatöz Polianjitis Olgusu**
İlgül BİLGİN ve Ark.

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Prof. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Doç. Dr. Gonca Gül BURAL
*Akdeniz Üniversitesi Hastanesi
Nükleer Tıp A.D.*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Prof. Dr. Eray ÇALIŞKAN
VM Kocaeli Medical Park Hastanesi

«EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİMİZ HAKEMLİ BİR DERGİDİR»

Dergimizin Amacı:

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

Dergimizin Kapsamı:

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

Sahibi /Owner

İzmir Hastanelerine
Yardım ve Bilimsel
Araştırmaları Teşvik
Derneği Adına
On behalf of the Society of
Aid to Hospitals of İzmir
and Fosterage of Scientific
Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı
Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. A.Akın SİVASLIOĞU

Yönetim Adresi/ Administration address

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt
Tel: 0 232 244 34 38

Dergi

Sekreterliği/Secretary
Aslı GİRİT

4 ayda bir olmak üzere yılda 3
sayı yayınlanır.

Dergi basım ayları
Nisan, Ağustos ve Aralık' tır.

The periodical is published
three times in a year. The
printing months are April,
August and December

Dergimizin web adresi <http://www.egeklunikleritipdergisi.com>

Dergimizin Eski Adı: İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi' dir. (1964-2012)

DANIŞMA KURULU/ADVISORY BOARD

- Prof. Dr. Murat AKSUN-*İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Galip AKHAN-*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Enver ALTAS -*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Mehmet Reşit ASOĞLU-Bahçeci Tıp Bebek Merkezi
Uzm. Dr. H. Mücahit ATALAY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nükleer Tıp*
Doç. Dr. Çetin AYDIN - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Kadın Doğum Kliniği*
Prof. Dr. Cengiz AYDIN- Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi A.B.D.
Doç. Dr. Kaan BAL - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği*
Doç. Dr. Alkan BAL -Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil
Doç. Dr. Uğur BALCI - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği*
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Fizik Tedavi ve Reh. Kliniği*
Uzm. Dr. İlgül BİLGİN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Yeşim BECKMANN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Şahin BOZOK- Recep Tayyip Erdoğan Ünv. Kalp Damar Cer. A.B.D.
Doç. Dr. Mehmet BULUT -Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği
Doç. Dr. Tuğrul BULUT -İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi Umut CANBEK - Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Erdem CANDA-Koç Üniversitesi Üroloji A.B.D.
Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Mehmet ÇELEBİSOY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği*
Prof. Dr. Etem ÇELİK -Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği
Doç. Dr. Nihal DEMİREL-Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hast. Çocuk Hast., Yenidoğan
Doç. Dr. Çetin DİNÇEL-Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
Prof. Dr. Giuseppe DODI-Padua University Hospital, First General Surgery Unit
Doç. Dr. Tuba EDGÜNLÜ- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyoloji ABD.*
Yrd. Doç. Dr. Nazile ERTÜRK – *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Cerrahisi ABD.*
Doç. Dr. Demet ETİT-*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Prof. Dr. Hamza DUYGU -Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji A.B.D.
Doç. Dr. Orhan GÖKALP- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cer. A.B.D.
Prof. Dr. Serhat GÜRPINAR- Süleyman Demirel Ünv. Araş. Ve Uygulama Hastanesi Adli Tıp A.B.D.
Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Kadın Hast. ABD.*
Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği Kliniği*
Doç. Dr. Erdinç KAMER-*İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği Kliniği*
Doç. Dr. Volkan KARAÇAM- *Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.*
Doç. Dr. Kenan KARBEYAZ- Eskişehir Osmangazi Ünv. Adli Tıp A.B.D.
Doç. Dr. İbrahim KARAMAN -Erciyes Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Ali KARAKUZU- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği*
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği*
Uzm. Dr. Uğur KOCA - *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.*
Doç. Dr. Kuntay KOKANALI -SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU – *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.*
Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Biyokimya Laboratuvarı*
Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği*
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE-Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği
Doç. Dr. Levent METE- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği*
Prof. Dr. Okay NAZLI- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Plastik Cerrahi AB Başkanı*
Prof. Dr. Haşim OLGUN- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.*
Prof. Dr. Orhan OYAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Radyoloji*
Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji
Prof. Dr. F. Esra ÖZER-*Muğla Sıtkı Koçman Ünv, Neonatoloji Kliniği*
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- *İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji*
Prof. Dr. Peter PETROS- UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia
Prof. Dr. Ercan PINAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Dr. Öğrt. Üyesi Ercan SARUHAN - *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyokimya AD.*
Prof. Dr. İlknur AKYOL SALMAN -Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Göz Kliniği
Doç. Dr. Taylan Özgür SEZER -Ege Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Ortopedi Kliniği*
Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği*
Doç. Dr. Ercüment TARCAN- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Op. Dr. Bekir TATAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği*
Doç. Dr. Fatma TATAR- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Mesut TAHTA- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D.
Prof. Dr. Yusuf TAMAM- Dicle Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Kliniği
Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği*
Doç. Dr. Cihan TUĞRUL- Hitit Ünv. Kadın Hast. A.B.D.
Doç. Dr. Tuba TUNCEL- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., İntaniye Kliniği*
Op. Dr. Dilek UYSAL- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ- *Muğla Sıtkı Koçman Ünv., KBB ABD.*
Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- *Uşak Ünv. A.E.A.Hast., Acil Tıp ABD.*
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Çocuk Kardiyolojisi*
Prof. Dr. Bülent ÜNAL -Osman Gazi Üniversitesi, Genel Cerrahi A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gökhan ÜNSAL -Adnan Menderes Ünv. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
Dr. Öğr. Üyesi İlkin YERAL- Kırıkkale Ünv. Kadın Hast. A.B.D.
Doç. Dr. Aşkın YILDIZ- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği*
Doç. Dr. Seyran YİĞİT- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER- *İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Mikrobiyoloji Laboratuvarı*
Doç. Dr. Derya ARSLAN YURTLU- İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.

GENEL BİLGİLER

Ege Klinikleri Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Yılda üç sayı olarak yayımlanır. Basım ayları Nisan, Ağustos ve Aralık'tır. Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayımlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, baş editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışman incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarlar çalışmaya direkt olarak katkıda bulunmalıdır. Yazar olarak tanımlanmış tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halin onaylanmasında rol almalıdır. Bilimsel kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

ETİKSEL SORUMLULUK

İnsan çalışmaları ile ilgili tüm makalelerde 'yazılı onamım' alındığını, çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'na

([World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>)

göre yapıldığı ve lokal etik komite tarafından onayın alındığını bildiren cümleler mutlaka yer almalıdır.

Etik Kurul Onamlarının kendisi (Etik Kurul Onam Belgesi) yayımla birlikte gönderilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyleri bildirirken yazarlar; laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilip edilmediğini mutlaka bildirmelidirler.

Ege Klinikleri Tıp Dergisi yazarların cümlelerinden sorumlu değildir. Makale bir kez kabul edildikten sonra derginin malı olur ve dergiden izinsiz olarak başka bir yerde yayımlanamaz.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel çalışma makaleleri bioistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde net olarak belirtilmelidir (örn, $p=0.014$).

YAZIM DİLİ

Derginin resmi dilleri Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'na (www.tdk.gov.tr) www.tdk.gov.tr yayımlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve gramer hataları sunulan verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilir. Yazım ve gramer kurallarına metin yazımı yazarların sorumluluğundadır.

TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Ege Klinikleri Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI TİPLERİ

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutar. Dergi editörü derleme yazımı için yazar veya yazarlardan istekte bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir". Orijinal makaleler 2500 kelime ve 25 kaynaktan fazla olmamalıdır.

Olgu Sunumları: Dergi, tıbbın her alanındaki belirgin öneme haiz olgu sunumlarını yayımlar. Yazar sayısı 6'yı, kaynak sayısı ise 5'i geçmemelidir.

Editör'e Mektup: Metin 400 kelimeyi geçmemeli ve kaynak sayısı ise en fazla 3 olmalıdır (kaynaklardan biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır)

YAZI GÖNDERİMİ

Tüm yazılar elektronik ortamda ldhdergi@yahoo.com adresine gönderilmelidir.

Kapak mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam ismi ve kısa başlığı (karakter sayısı ve boşluklar toplamı 55'i geçmemelidir) olmalıdır. Katkıda bulunanların adlarını ve çalıştıkları kurumları listeleyin. Yazışmaların yapılacağı yazar (yazışma yazarı) belirtilmelidir. Bu yazar yayının basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacaktır. Öte yandan tüm yazarların ORCID numarası da eklenilmeli, ORCID numarası olmayan yazarlar en kısa zamanda edinmelidir. <http://orcid.org> adresinden bireysel ORCID için ücretsiz kayıt oluşturulabilir.

Öz ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. İlaveten 3 adet anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir.

Giriş: Giriş bölümü kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına yönelik temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sırandığını bildirmelidir.

Gereç ve yöntemler: Okuyucunun sonuçları yeniden elde edebilmesi için açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklayın. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaralarını, firma ismini ve adresini (şehir, ülke) belirtin. Tüm ölçümleri metrik birim olarak verin. İlaçların jenerik adlarını kullanın.

Bulgular: Sonuçlar mantıklı bir sırayla metin, tablo ve görüntüler kullanılarak sunulmalıdır. Çok önemli gözlemlerin altını çizim veya özetleyin. Tablo ve metinleri tekrarlamayın.

Tartışma: Çalışmanın yeni ve çok önemli yönlerine, sonuçlarına vurgu yapın. Tartışma bölümü çalışmanın en önemli bulgusunu kısa ve net bir şekilde içermeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Yazarlara, çalışmanın esas bulgularını kısa ve özlü bir paragrafla vurgu yapmaları önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak atanmayan kişilere teşekkür etmelidir.

Kısaltmalar: Kelime veya söz dizimini ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir. Tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Tablolar: Metin içinde tablolar ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Her bir tabloya bir numara ve başlık yazın. Tablolar fotoğraf veya grafik dosyası olarak gönderilmemelidir.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. “ Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals” formatını kullanın. Yazar sayısı altı veya daha az ise hepsini, yedi veya daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazın ve ‘ve ark.’ı ilave edin. Dergi isimleri tam olarak verilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Cumulated Index Medicus’a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır.

Dergi makaleleri için örnek

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983;148(2):799-802.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

İLETİŞİM

Prof.Dr. A.Akın SİVASLIOĞLU

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0232 244 34 38

e-mail. idhdergi@yahoo.com

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

The Medical Journal of Aegean Clinics is a periodical of the Society of Aid to Hospitals of İzmir and Fosterage of Scientific Investigations. The journal is published three times in a year. The printing months are April, August and December. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the head editor and two peer reviewers.

The study is published once the approval of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers comments.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the [World Medical Association Declaration of Helsinki](http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html) (<http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) and that the procedures have been approved by a local ethics committee. The approval form of the ethics committee should be sent along with the manuscript. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work.

The Medical Journal of Aegean Clinics takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

STATISTICALLY EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts (e.g. $p=0.014$).

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by the editor without changing the data presented.

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

COPYRIGHT STATEMENT

A copyright transfer statement indicating that the '*The copyright to this article is transferred to The Medical Journal of Aegean Clinics and will be effective if and when the article is accepted for publication*' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

ARTICLE TYPES

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should not exceed 2500 words and 25 references.

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. The number of authors should not exceed 6 in the case reports.

Letter to the Editor: Text should not exceed 400 words, and include no more than 3 references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All manuscripts must be submitted electronically to the ihdhergi@yahoo.com

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page provide the complete title and a running title (not to exceed 55 characters and spaces). List each contributor's name and institutional affiliation. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial office updated with any change in details until the paper is published. All authors are also asked to submit their ORCID number, if they do not have it, it is kindly asked to be enrolled for the number form the webpage of <http://orcid.org>.

Abstract and Key Words: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to three key words in alphabetical order.

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Underline or summarize only the most important observation. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research.

Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

Tables: Tables should be numbered consecutively within the text. Provide a number and title for each table.. Tables should not be submitted as photographs or graphics files.

Figure and table legends: Cite all tables and figures in the text, numbering them sequentially as they are cited. Each figure must have a corresponding legend. The legend must be numbered with a natural number

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. Use of the form of the “Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals” List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add ‘et al’. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of cumulated Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for journal articles:

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology* 1983;148(2):799-802.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993; 36: 1118-20.

Format for Chapter from a book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery*. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. *Clinical Investigation and Function*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

COMMUNICATION

Prof. A. Akin SİVASLIOĞLU

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, İZMİR/TURKEY

Tel: 0 232 244 34 38

e-mail: idhdergi@yahoo.com

KLİNİK ÇALIŞMALAR/CLINICAL TRIALS

Protrombin Zamanı Ölçümünde Kan Örneği Hacminin Test Sonucu Üzerine Etkisi.....	8
<i>Effect Of Blood Sample Volume On Test Results For Evaluating The Prothrombin Time</i>	
Muammer YÜCEL	
Postmenopozal Dönemdeki Kadınlarda Stres Üriner İnkontinans Tanısında Periüretal Doppler Ultrasonografi'nin Yeri.....	13
<i>Periurethral Doppler Ultrasonography in the Evaluation of the Stress Urinary Incontinence in The Postmenopausal Women</i>	
Duygu ADIYAMAN, A.Akın SİVASLIOĞLU	
Megaloblastik Anemili Erişkin Hastalarda Tedavi İlişkili Erken Dönem Serum Potasyum Değerlerinin ve EKG Bulgularının Değerlendirilmesi.....	18
<i>Evaluation of Treatment-Related Early Serum Potassium Levels and ECG Findings in Adult Patients with Megaloblastic Anemia</i>	
Volkan KARAKUŞ, İsmail KIRLI, Egemen KAYA, Yelda DERE, Dilek ERSİL SOYSAL	
Bir Psikiyatri Kliniğinde 2012 Yılında ve 2018 Yılında Yatan Hastaların Madde Kullanım Bozukluğu Eşanı Oranlarının Karşılaştırılması.....	23
<i>Comparison of Comorbid Substance Use Disorder Rates in a Psychiatry Inpatient Unit in 2012 and 2018</i>	
Esin Evren KILIÇASLAN, Merve KARAKILIÇ	
Kolorektal Dışı Gastrointestinal Kanser Hastalarında Farklı Prediktif Skorlama Sistemlerin Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması.....	28
<i>Comparison of the Reliability of Different Predictive Scoring Systems in Non-Colorectal Gastrointestinal Cancer Patients</i>	
Adnan KUVVETLİ	
Orbital İnvazyon Gösteren Sinonazal Tümörler.....	33
<i>Sinonasal Tumors With Orbital Invasion</i>	
Meryem ALTIN EKİN, Şeyda KARADENİZ UĞURLU, Yusuf Ziya GÜVEN, Seçil ARSLANOĞLU	
Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Problemleri.....	39
<i>Ocular Surface Problemsin Glaucoma Patients</i>	
Sevinç SAHİN ATIK, Şeyda UĞURLU	
Treatment Approaches in Ectopic Pregnancy: Retrospective Analysis of a Tertiary Referral Center.....	44
<i>Ektopik Gebelikte Tedavi Yaklaşımları: Tersiye Bir Referral Merkezin Retrospektif Analizi</i>	
Mehmet Ferdi KINCI, İsmail GÖKBEL, Deniz AKIN, A. Akin SİVASLIOĞLU	
The Possible Effect Of Residence Area And Vitamin D Levels On Progression Of Multiple Sclerosis.....	49
<i>Yaşanılan Bölge Ve Vitamin D Seviyelerinin Multiple Skleroz Progresyonuna Olası Etkisi</i>	
Aygül TANTİK PAK, Zahide MAİL GÜRKAN, Melike MUTLU, Cansu KOSEOGU TOKSOY, İlker OZTURK , Cengiz YUKSEL	
Investigation Of The Amount Of Iodine In The Skin And Body Fluids Of Rats Used Antimicrobial Drep.....	55
<i>Antimikrobiyal Drep Kullanılan Ratların Derilerinde Ve Vücut Sıvılarında İyot Miktarının Araştırılması</i>	
Bayram ÇOLAK, Mustafa ŞAHİN, Fikret AKYÜREK, Bahadır ÖZTÜRK, Fatih ÖZCAN , Ömer Faruk ÇİÇEK	
Could C-Reactive Protein/Prealbumin Ratio Predict The 48-Hour Mortality Of Intensive Care Patients? A Retrospective, Observational Cohort.....	61
<i>C-Reaktif Protein/Prealbumin Oranı Yoğun Bakım Hastalarının 48 Saatlik Mortalitesini Tahmin Edebilir mi? Retrospektif Kohort</i>	
Cihangir DOĞU, Pakize ÖZÇİFTÇİ YILMAZ, Ahmet BINDAL , Esra ÇAKIR , Zeynep AKÇABOY ·İşıl ÖZKOÇAK TURAN	
Meme Kanseriinde Ki67 ve p53'ün Diğer Prognostik Faktörler ile Korelasyonu.....	66
<i>Correlation of Ki67 and p53 with other Prognostic Factors in Breast Cancer</i>	
Emine Özlem GÜR, Murat Kemal ATAHAHAN, Tuğba BALKAYA, Selda HACIYANLI, Seyran YİĞİT, Ercüment TARGAN, Serhat GÜR	
Menstrüel Siklüs Fazlarının Ameliyat Öncesi Anksiyete Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi.....	71
<i>Evaluation of the Effect; of Menstrual Cycle Phaseson Preoperative Anxiety</i>	
Selçuk KAYIR, Arzu AKDAĞLI EKİCİ, Alperen KISA, Güvenç DOĞAN, Özgür YAĞAN, Tuba KAYIR, Mehmet YALVAÇ, Volkan HANCI	
Kardiyoloji Uzmanlarının Egzersiz Alışkanlıklarının Egzersiz Reçetesi Vermesine Etkisi.....	76
<i>The Role of Cardiology Specialists' Exercise Habits on The Provision of Exercise Prescriptions</i>	
Deniz AYTEKİN, Ayla AÇIKGÖZ, Mustafa KARACA, Osman AÇIKGÖZ	
The Factors Affecting Mortality In Penetrating Liver Injuries Due to Military And Civilian Fire Arms.....	84
<i>Askeri ve Sivil Ateşli Silahlara Bağlı Penetran Karaciğer Yaralanmalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler</i>	
Şahin KAYMAK, Ali İhsan UZAR	
OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS	
Intrakraniyal Kanama İle Başvuran Hemofili Olgusu: Hemofili Hastaları Sadece Faktör Eksikliğinden mi Kanar?.....	90
<i>A Haemophilia Case With Intracranial Bleeding: Do Hemophilia Patients Bleed Only Because Of Factor Deficiency?</i>	
Eren ARSLAN DAVULCU, Hale BÜLBÜL, Zühal DEMİRCİ, Onur Anıl MUTLU, Güray SAYDAM, Fahri ŞAHİN	
Penetran Travmaya Bağlı İzole Safra Kesesi Yaralanması: Bir Olgu Sunumu.....	93
<i>Isolated Gallbladder Injury Due to Penetrating Trauma: A Case Report</i>	
Feyyaz GÜNGÖR , Fevzi CENGİZ, Erdinç KAMER*, Turan ACAR, Mustafa PEŞKERSOY	
Approach to Type 1 Choledochal Cysts: Case Series.....	96
<i>Tip 1 Koledok Kistlerine Yaklaşım: Vaka Serisi</i>	
Kürşat YEMEZ, Nihan ACAR, Turan ACAR, Oğuzhan ÖZŞAY, Osman Nuri DİLEK	
Tanısı Gecikmiş Bir Granüloamatöz Polianjitis Olgusu.....	100
<i>A Case of Delayed Diagnosis of Granulomatous Polyangiitis</i>	
D. İlgül BİLGİN, Kıymet Handan KELEKÇİ, Ali KARAKUZU, Fahri GÖKHAN, Hediye EKER, Aydın ŞAHİN	

Protrombin Zamanı Ölçümünde Kan Örneği Hacminin Test Sonucu Üzerine Etkisi

Effect Of Blood Sample Volume On Test Results For Evaluating The Prothrombin Time

Muammer YÜCEL*0000-0002-1646-3953

Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Muammer YÜCEL
Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı/İzmir
E-posta: drmuammer@gmail.com

Öz

Amaç: Protrombin zamanı, klinikte uzun dönem antikoagülan tedavisinin kontrolünde, karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde ve koagülasyon bozukluklarının belirlenmesinde kullanılır. Protrombin zamanı ve diğer koagülasyon testleri, elde edilen plazma örneğinin kalitesi ile yakından ilişkilidir. Kan alma esnasında dokuların travmatize edilmemesi, uygun antikoagülan ile optimum kan hacminin tam olarak karışması ve özellikle trombosit içermeyen sitratlı plazmanın elde edilmesi gereklidir. Bu çalışmada hacim eksikliğinin protrombin zamanı sonuçlarında yol açtığı değişikliğin büyüklüğü belirlenmeye çalışıldı.

Gereç ve Yöntem: İki çalışma grubu oluşturuldu. Oral antikoagülan ilaç almayan ve sistemik hastalığı olmayan, protrombin zamanı normal olan 30 gönüllü ile oral antikoagülan kullanan 34 hastadan kan alınarak 0.5 mL sodyum sitrat (0.129 mol/L) içeren tüplerden birine 4.5 mL, diğerine 2.25 mL kan eklendi. Örnekler 1,500xg' de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Laboratuvarımızda bulunan Stago marka STA compact model koagülasyon analizöründe protrombin zamanı testi yapılarak saniye ve INR olarak sonuçlar kaydedildi.

Bulgular: Her iki grupta tam volümlü ve eksik volümlü tüpler arasında protrombin zamanında, saniye ve INR ortalamaları arasındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Sonuç: Protrombin zamanı, normal grupta, yarı yarıya eksik alınan kan örneklerinde olması gerekenden saniye olarak %9.4, INR olarak %11.9 yüksek bulundu. Hasta grubunda ise sonuçlar saniye olarak yaklaşık %18, INR olarak yaklaşık %30 yüksek bulundu. Protrombin zamanı sonuçları sitrat hacmine göre uygun olmayan hacimde alınan kan örneklerinde hatalı olarak yüksek çıkmakta, bu yükseklik protrombin zamanının uzadığı durumlarda daha da artmaktadır. Eksik kan örneği alınan sitratlı tüplerin reddedilmesinde bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antikoagülan; Protrombin zamanı; Sitrat

Summary

Aim: Prothrombin time can be used as a parameter for controlling the anticoagulant therapy, evaluating the liver functions and determining the coagulopathies. There is a relationship between the quality of plasma samples and all coagulation tests. Avoiding the traumatization of the tissues while phlebotomy, mixing the appropriate anticoagulant agent and optimum blood sample and preparing the citrated plasma without any thrombocytes are necessary procedures. In this study, we aimed to find out whether her volume deficiency leads to prolongation of prothrombin time results.

Material and Method: For this study, blood samples were drawn from the 30 healthy volunteers who have no oral anticoagulant therapy, any systemic problems and with normal PT, and from the 34 patients who have oral anticoagulant therapy into sodium citrated tubes. Of the sample, 4.5 mL was poured into the first tube and 2.25 mL is poured into the second tube and mixed. The samples were centrifugated in 1,500xg for 10 minutes and the plasma was separated. After analyzing with the STA compact analyzer (Stago), the results were recorded as seconds and INR.

Results: In both groups, the difference between the mean of prothrombin time as seconds and INR was found to be statistically significant between full and incomplete volume tubes ($p<0.001$).

Conclusion: The results as seconds and INR of insufficient samples were determined respectively 9.4% and 11.9% higher than estimated in the first group and respectively 18% and 30% higher than estimated in the second group. As a result, PT can be higher accidentally if the volume of the blood sample is insufficient according to the volume of sodium citrate in the test tube. This unexpected high result would be able to increase during the elongated PT results.

Keywords: Anticoagulant; Prothrombin time; Citrate

Giriş

Protrombin zamanı (PTZ) klinikte uzun dönem antikoagülan tedavisinin kontrolünde, karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde ve koagülasyon bozukluklarının belirlenmesinde kullanılır. PTZ, karaciğerde protrombin kompleks faktörlerin sentez bozukluğunu gösteren en yararlı testtir ve ekstreneşek yolakta yer alan faktör V, VII, X, protrombin ve fibrinojen eksikliklerini taramak için kullanılır (1,2).

PTZ ve diğer koagülasyon testleri, elde edilen plazma örneğinin kalitesi ile çok yakından ilişkilidir. Sitrata rutin olarak koagülasyon tarama testlerinin yanı sıra hemen hemen tüm özel koagülasyon testleri için kullanılan antikoagülandır. Kan alma esnasında dokuların fazla travmatize edilmemesi, uygun antikoagülan ile optimum kan hacminin tam olarak karışması (1 hacim antikoagülan ile 9 hacim kan) ve özellikle trombosit içermeyen sitratlı plazmanın standart santrifugasyon prosedürleri ile elde edilmesi gereklidir (3-5). PTZ testinde tüpteki sitrat, kandaki iyonize kalsiyumu bağlayarak pıhtılaşmayı engeller. Plazmanın tromboplastin reaktif ile inkübasyonu sonrasında koagülasyon reaksiyonunu başlatabilmek için karışıma kalsiyum klorür eklenir ve pıhtılaşma zamanı saniye olarak ölçülür. Örnek hacminin eksik olması, plazmadaki iyonize kalsiyumun görece düşük kalmasına ve tüp içinde hala kalsiyum bağlayabilecek sitratin kalmasına sebep olacaktır. Testin kalsiyum klorür reaksiyonu, kalıntı sitratin kalsiyumu bağlaması nedeni ile yavaşlar ve ölçüm süresi uzar (6).

Eksik miktarda alınmış kan örnekleri koagülasyon testleri için önemli bir preanalitik hata kaynağıdır (7). Tıbbi laboratuvarlar kural olarak hatalı alınmış kan örneklerini kabul etmemekte ve yeni kan örneği istemektedir. Bununla birlikte nadir olarak pediatrik hasta grubunda, flebotominin güç olduğu tüketici hastalığa sahip geriatri hastalarında, zaman kaybına tahammülün olmadığı acil durumlarda eksik hacimde kan örnekleri ile karşılaşmaktadır. Bu çalışma ile hacim eksikliğinin PTZ sonuçlarında yol açtığı değişimin büyüklüğü bulunmaya ve muhtemel bir düzeltme faktörü oluşturmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

İki farklı çalışma grubu tasarlandı. Grup 1, herhangi bir nedenle oral antikoagülan ilaç almayan ve sistemik bir hastalığı olmayan, PTZ için normal referans aralık olan 11 – 15 saniye [Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (International Normalized Ratio – INR) 0.95 – 1.20] arasında beklenen 30 sağlıklı gönüllüden (10 E, 20 K, 23 – 42 yaş ve hemoglobin değerleri 120-151 g/L aralığında) oluşturuldu. Grup 2, herhangi bir nedenle oral antikoagülan alan (warfarin) ve INR 2.00 – 3.50 arasında olan, düzenli takip edilen 34 kronik hastadan (22 E, 12 K, 35 – 58 yaş ve hemoglobin değerleri 112-153 g/L aralığında) oluşturuldu. Dışlama kriteri olarak, grup 1 için referans aralık dışında PTZ sonucu, görsel hemolizli örnek, grup 2 için 3 aydan kısa oral antikoagülan kullanımı, görsel hemolizli örnek ve 2’den küçük, 4’ten büyük INR sonucu olarak belirlendi. Grup 1 ve grup 2’de dışlanan olgu olmadı. Çalışma için etik kurul onayı (KA03/168 no’lu karar) alındıktan sonra sağlıklı gönüllü ve hastalara “Gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu” doldurularak 10 mL’ lik steril, tek kullanımlık enjektör ile 7 mL kan alındı. Çalışmada % 3.8’lik, 0.5 mL sodyum sitrat (0.129 mol/L) içeren mavi kapaklı, steril, vakumlu (Becton Dickinson, NJ, US) tüpler kullanıldı. Kan örneklerinin tüplere aktarılması gönüllü ve hasta çalışma gruplarında aynı şekilde yapıldı. Laboratuvar çalışma güvenliği kurallarına uygun olarak kişisel koruyucu donanım giyilerek çalışıldı. Hemolizden kaçınmak için enjektör ucu çıkarılarak ve pistonu yavaşça baskı uygulanarak kan örnekleri tüplere aktarıldı. Dik duran koagülasyon tüpünün kapağı açılarak orijinal işaretli yere kadar (4.5 mL) doldurulan örnek tüpü, kan hacminin tam olduğu örnek grubuna dâhil edildi (Grup 1a). Daha önce otomatik pipetle 2.25 mL kan koyularak seviye işareti koyulmuş 1 adet kılavuz tüp hazırlandı. Bu kılavuz tüpe göre boş koagülasyon tüpleri işaretlenerek hazır tutuldu. Dik konumdaki tüpün kapağı açılarak işaretli yere kadar örnek tüpü yavaşça dolduruldu ve kan hacminin yarım olduğu örnek grubuna (Grup 1b) dâhil edildi. Kapağın açılması tüpün sahip olduğu vakumun boşalmasına, böylece olası hacim hataları ve işlem sırasında oluşabilecek hemolizi önledi. Kan aktarımı sonrası tüp kapakları kapatılarak nazikçe en az 5 defa alt üst edildi ve sodyum sitrat ile kanın karışması sağlandı (7).

Sitratlı kan örnekleri oda ısısında 1,500xg’ de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve 1 saat içinde çalışıldı (8). PTZ testi, laboratuvarımızda bulunan STA Compact (Diagnostica Stago, Paris, Fransa) otomatik koagülasyon analizöründe orijinal reaktifi (STA-Neoplastin CI plus) kullanılarak çalışıldı ve sonuçlar saniye ve INR olarak kaydedildi. Reaktife ait Uluslararası Duyarlılık İndeksi (International Sensitivity Index, ISI) 1.20 idi. INR sonuçları analizör tarafından (hasta süresi/kontrol süresi)^{ISI} formülü ile otomatik olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (versiyon 17.0) paket programı kullanıldı. Çalışma öncesi, % 5’lik tip 1 hata ve % 95 güç oranı seçilerek güç analizi yapıldı ve çalışma grupları, bulunan sayıya göre oluşturuldu. Her iki çalışma grubunda elde edilen süre ve INR sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri yapıldı ve normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Grup 1a, 1b, 2a ve 2b’de PTZ süre ve INR sonuçlarının normal dağılım göstermediği görüldü. Grup 1 ve grup 2 içinde PTZ sonuçları arasındaki farkın anlamlılığı için Wilcoxon işaretli sıralar testi yapıldı. 0.05’ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca sonuçlar arasındaki yüzdelik farkları görebilmek için Excel programında (Microsoft) ortalama ve standart sapmalar hesaplandı.

Bulgular

Sağlıklı gönüllülerin oluşturduğu grup 1a’da ortalama ve minimum-maksimum sonuçları PTZ için 13.10 (12.00-14.30) saniye, INR için 1.09 (0.98-1.20), grup 1b’de ise PTZ için 14.60 (13.00-15.60) saniye, INR için 1.24 (1.08-1.34) bulundu. PTZ süre ve INR sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 1).

Tablo 1 – Grup 1a ve 1b’de PTZ saniye ve INR sonuçları.
Table 1 – The seconds and INR results in the healthy volunteer group 1a and 1b.

	Grup 1a	Grup 1b	p	z-skoru
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)		
PTZ saniye	13.10 (12.00-14.30)	14.60 (13.00-15.60)	< 0.001	-4.788
PTZ INR	1.09 (0.98-1.20)	1.24 (1.08-1.34)	< 0.001	-4.783

Grup 1a: Sağlıklı gönüllü grubunda tam alınmış kan örneği tüp alt grubu
Grup 1b: Sağlıklı gönüllü grubunda %50 eksik alınmış kan örneği tüp alt grubu

PTZ uzun olan grup 2a’da ortalama ve minimum-maksimum PTZ sonuçları 24.05 (21.50-35.20) saniye, INR 2.26 (1.97-3.57), grup 2b’de ise PTZ sonuçları 27.80 (23.20-41.00) saniye, INR 2.69 (2.16-4.28) olarak bulundu. Bu grupta da PTZ süre ve INR sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 2).

Tablo 2 – Grup 2a ve 2b’de saniye ve INR sonuçları.
Table 2 – The seconds and INR results of prothrombin time in patients grup 2a and 2b.

	Grup 2a	Grup 2b	p	z-skoru
	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)		
PTZ saniye	24.05 (21.50-35.20)	27.80 (23.20-41.00)	< 0.001	-5.094
PTZ INR	2.26 (2.00-3.57)	2.69 (2.16-4.28)	< 0.001	-5.086

Grup 2a: Hasta grubunda tam alınmış kan örneği tüp alt grubu
Grup 2b: Hasta grubunda %50 eksik alınmış kan örneği tüp alt grubu

Grup ortalamaları (±SD) incelendiğinde, grup 1a ve 1b arasında süre olarak olması gerekenden %9.4, INR ise %11.9 yüksek bulunurken grup 2a ve 2b arasında süre olarak olması gerekenden %17.7, INR ise %29.7 yükseklik bulundu (Tablo 3).

Tablo 3 – Grupların süre ve INR olarak ortalama±standart sapmaları ve % farkları.
Table 3 – Mean±standart deviation and % differences of the groups in terms of duration and INR.

	Grup 1a	Grup 1b	Fark (%)	Grup 2a	Grup 2b	Fark (%)
	Ort±SD	Ort±SD		Ort±SD	Ort±SD	
PTZ saniye	13.13±0.65	14.37±0.76	9.4	25.39±3.67	29.89±4.76	17.7
PTZ INR	1.09±0.06	1.22±0.08	11.9	2.42±0.42	2.94±0.57	29.7

Grup 1a: Sağlıklı gönüllü grubunda tam alınmış kan örneği tüp alt grubu
Grup 1b: Sağlıklı gönüllü grubunda %50 eksik alınmış kan örneği tüp alt grubu
Grup 2a: Hasta grubunda tam alınmış kan örneği tüp alt grubu
Grup 2b: Hasta grubunda %50 eksik alınmış kan örneği tüp alt grubu

Tartışma

Sitrat konsantrasyonu koagülasyon testlerini etkileyen değişkenlerden bir tanesidir ve PTZ sonuçları sitrat hacmine göre uygun olmayan hacimde alınan kan örneklerinde hatalı olarak yüksek çıkar (9). Antikoagülana göre eksik alınan kan hacminin sonuçlar üzerindeki etkisine ait çok sayıda literatür olmakla birlikte süre ve INR sonuçları için düzeltme faktörü önerilmemiştir (7-10). Genel bilgi sonuçların bir miktar uzun çıktığı yönünde olmakla birlikte sapmanın derecesi tam olarak bilinmemektedir. Reneke ve ark. yaptıkları çalışmada eksik hacimli PTZ sonuçlarındaki yüksekliğin başlangıç değerine bağlı olduğunu belirtmişlerdir (9). Pai ve ark.'nın 22 sağlıklı ve 27 hastayı içeren çalışmalarında, çeşitli hacim eksikliklerinde PTZ sonuçlarının anlamlı fark göstermediği bildirilmiştir (6). Hacim eksikliğinin kabul edilebilirlik seviyesi tartışmalıdır. The National Committee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS) koagülasyon testleri için %90'dan daha az doluluk oranını tavsiye etmemektedir (11).

Rutin laboratuvar pratiğinde sık istenen PTZ testi için gerek flebotominin güç olduğu pediatrik ve geriatrik hasta grubunda gerek acil durumlarda yeni kan örneklemesinin yaratacağı zaman kaybı nedeniyle klinisyenlere yardımcı olmak için düzeltme faktörü ile sonuç verilebilir. Çalışmamızda, antikoagülana göre yarı yarıya eksik alınan kan örneklerinde, oral antikoagülan almayan, karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da koagülasyon bozukluğu olmayan normal kişiler için sonuçların olması gerekenden saniye olarak %9.4, INR olarak %11.9 daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Oral antikoagülan kullanan ve INR'si normalden yüksek olması gereken hasta grubunda ise sonuçlar saniye olarak yaklaşık %18, INR olarak yaklaşık %30 yüksek çıktığı bulunmuştur. Bu yüzdelik farklar yarı yarıya eksik alınmış kan örneğinde çalışılmış PTZ sonucundan çıkarılarak bilgi notu ile birlikte raporlanabilir. Özellikle, PTZ sonucunun normal aralıkta çıkması durumunda ya da sınırda yüksek çıkmış sonuçların, kan hacmi eksik olmasaydı normal aralıkta çıkacağı gerçeğinden, yeni kan örneklemesine gerek olmadığı için, bu tür bir girişim yararlıdır. Böylece tekrar kan örneklemesine gereksinim kalmayabilir ve reddedilen örnek sayısı azaltılabilir. Günümüzde tüp üreticileri daha düşük hacimli, dolayısı ile daha az sitrat içeren tüpler üretmektedir. Merkezi laboratuvarlar daha fazla sayıda örnek ile kendi koşullarına uygun düzeltme faktörü belirleyerek süreci hızlandırabilirler.

Sonuç olarak PTZ sonuçları, sitrat hacmine göre uygun olmayan hacimde alınan kan örneklerinde hatalı olarak yüksek çıkmakta, bu yükseklik protrombin zamanının uzadığı durumlarda daha da artmaktadır.

Kaynaklar

1. Wallach J. Hematologic Disease. Interpretation of Diagnostic Tests. 7th ed. Lippincott W&W, Philadelphia. p.467.
2. Winter WE, Flax SD, Harris NS. Coagulation testing in the core laboratory. Lab Med. 2017;48(4):295-313.
3. Henry J.B. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, s.725, 19th ed. W.B. Saunders, Philadelphia.
4. Adcock DM, Duff S. Enhanced standardization of the International Normalized Ratio through the use of plasma calibrants: a concise review. Blood Coagul Fibrinolysis. 2000;11(7):583-90.
5. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. Semin Thromb Hemost. 2012;38(6):565-75.
6. Pai SH, Michalaros K. Effect of sample volume on coagulation tests. Lab Med 1990;21(6):371-3.
7. Favaloro EJ, Funk DM, Lippi G. Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis. LabMed 2012;43:1-10.
8. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Manzano F, Guidi GC. Influence of the centrifuge time of primary plasma tubes on routine coagulation testing. Blood Coagul Fibrinolysis 2007;18(5):525-8.
9. Reneke J, Etzell J, Leslie S, Valerie L, Gottfried EL. Prolonged prothrombin time and activated partial thromboplastin time due to underfilled specimen tubes with 109 mmol/L (3.2%) citrate anticoagulant. Am J Clin Pathol 1998;109(6):754-7.
10. Chantarangkul V, Tripodi A, Clerici M, Negri B, Mannucci PM. Assessment of the influence of citrate concentration on the International Normalized Ratio (INR) determined with twelve reagent-instrument combinations. Thromb Haemost 1998; 80(2):258-62.
11. Gralnick HR, et al: Collection, Transport, and Preparation of Blood Specimens for Coagulation Testing and Performance of Coagulation Assays, NCCLS document H21-A. Villanova, Pa, 1986, vol 6, No. 20.

Postmenopozal Dönemdeki Kadınlarda Stres Üriner İnkontinans Tanısında Periüretal Doppler Ultrasonografi'nin Yeri

Periurethral Doppler Ultrasonography in the Evaluation of the Stress Urinary Incontinence in The Postmenopausal Women

Duygu ADIYAMAN* 0000-0002-5307-8149

A.Akın SİVASLIOĞLU**0000-0003-3711-0118

* Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

** Kadın Hastalıkları ve Doğum, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla, Türkiye

Yazışma Adresi: Duygu ADIYAMAN

Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-mail: duyguagca@gmail.com.

Geliş Tarihi:09/09/2019
Kabul Tarihi: 11/02/2020

Öz

Giriş: Stres üriner inkontinans (SUI) psikolojik, hijyenik ve cinsel sorunlara yol açabildiği bilinen bir sağlık sorundur. Peri-üretal vasküleritenin üretra perfüzyonundan sorumlu olduğu ve bu sayede üretral mukozanın normal geriliminin sürdürülebildiği ve kontinansı sağlayabildiği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı; stres üriner inkontinansı olan postmenopozal kadınlarda kontrol grubuna göre transvajinal ultrasonografi ile peri-üretal damar doppler çalışmasının inkontinans tanısındaki prediktif değerini araştırmaktır.

Materyal ve metod: Bu prospektif çalışmaya 21 kontrol ve 21 postmenopozal SUI'li olmak üzere 42 kadın dahil edildi. Tüm hastalara ve kontrol grubuna endovajinal yolla peri-üretal arteriel doppler ultrasonografi yapılarak elde edilen veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Demografik verileri benzer olan gruplar arasında, stres üriner inkontinansı olanlar ile kontrol grubu arasında periüretal arteriel doppler ultrasonografi ile tespit edilen parametrelerden sistol/diastole (S/D), rezistans indeksi (RI) ve pulsatile indeksi (PI) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sadece pik sistolik velosite (PSV) değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi. (p=0,04).

Sonuç: İrregüler vaskülarite ve yüksek vasküler rezistansın azalmış üretral basınç nedeniyle SUI gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. SUI' nin tedavi edilebilmesi için tanının doğru konulması önemlidir. Endovajinal Doppler ultrasonografi ile periüretal arteriyel PSV'nin değerlendirilmesi kolay ve maliyeti düşük bir alternatif yöntem ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endovajinal ultrasonografi, periüretal doppler ultrasonografi, stres üriner inkontinans.

Abstract

Objectives: Stress urinary incontinence (SUI) is a major health problem which causes various physiological, hygienic, and sexual problems. It has been claimed that periurethral vascularity is responsible for the perfusion of the urethra so that the normal tension of urethral mucosa can be maintained for preserved urinary continence mechanisms. This study aims to evaluate the predictive value of endovaginal periurethral Doppler ultrasonography in the evaluation of postmenopausal women with SUI.

Methods: Forty-two multiparous women were enrolled in this prospective study (21 SUI vs. 21 control). Endovaginal ultrasonography and periurethral artery Doppler study were performed on both groups.

Results: There were no statistically significant difference between patients with SUI and the control group regarding systole/diastole (S/D), resistance index (RI), and pulsatility index (PI). However, peak systolic velocity (PSV) has been found to be increased in patients with SUI ($p=0.04$).

Conclusion: Irregular vascularity and high vascular resistance are generally considered to be the main reasons that lead to poor urethral pressure and eventually SUI. Before treating SUI, proper identification by using the correct methods is needed. The increased PSV showed us that among these methods, measuring PSV in endovaginal periurethral Doppler is an easy and cost-effective way.

Keywords: Endovaginal ultrasonography, periurethral Doppler ultrasonography, stress urinary incontinence.

Introduction

Involuntary loss of urine (urinary incontinence) is a major health problem that causes psychological, social, sexual, and hygienic issues (1). Factors that contribute to increased intraurethral pressure are smooth and striated muscles, connective and elastic tissues, and the vascularity of pelvic unit (2). The periurethral vascularity is responsible for 1/3 of urethral closure pressure, and rich vascular plexuses have a key role in urethral closure. Several studies have shown that the mid-urethral blood flow is especially impaired in women with urinary incontinence, and after the application of vaginal estrogen, the pulsatility and the resistance index of the submucosal vessels were shown to be improved (1, 3, 4).

Imaging techniques will be expected to help us clarify the etiology and pathophysiology of pelvic floor dysfunction, therefore improving the outcomes of conservative and surgical treatment while assisting in the development of better therapeutic concepts__ (5). In pelvic floor assessment, endovaginal Doppler USG is an accessible, cheap, and painless method. Two-dimension endovaginal ultrasound should be the preferred method in the evaluation of urethral vascularity and the anterior compartment of the pelvic floor (6). This study aims to compare periurethral vascular parameters of mid-urethra between multiparous postmenopausal females with stress urinary incontinence and the control group using high-frequency 2D endovaginal color Doppler ultrasound.

Methods

This prospective study was conducted in Izmir Atatürk Training and Research Hospital from January 2016 to December 2016.

The study has been carried out with 21 postmenopausal women, who stress urinary incontinence (SUI) were previously diagnosed with urodynamic tests. Also, 21 postmenopausal continent women were selected as the control group. All patients have had at least a single previous vaginal delivery, and none of them had received any hormone replacement treatment. The control group was selected among women from hospital staff who were previously consented to contribute voluntarily.

Patients with known chronic gynecological infections such as pelvic inflammatory disease and cervicitis, urinary tract infections, pelvic organ prolapse grade 1 or greater, and/or history of any kind of gynecologic surgery were excluded from the study. All enrolled subjects were at least 12 months of menopausal state.

This research was approved by the ethics committee of Izmir Kâtip Celebi University. All participants gave their written informed consent. A detailed history of patients and demographic data; age, parity, and body mass index were also included in this study. All 42 patients underwent vaginal examination performed by the same experienced clinician.

The endovaginal ultrasound scan was performed with the transvaginal probe of Medison SonoAce X8 Ultrasound Machine. The patient was lied down in a semi-lithotomy position. The transducer was placed in the vagina and pushed forward by 2-3 cm for the increased visibility of the bladder and urethra.



Figure 1. Anatomy of the urethra

Any pressure on the surrounding structures was avoided, and the examination was conducted with a full bladder. The color Doppler mode was used for assessing the urethral vascularity pattern, both in sagittal and axial plans of the peri-urethral arteries.

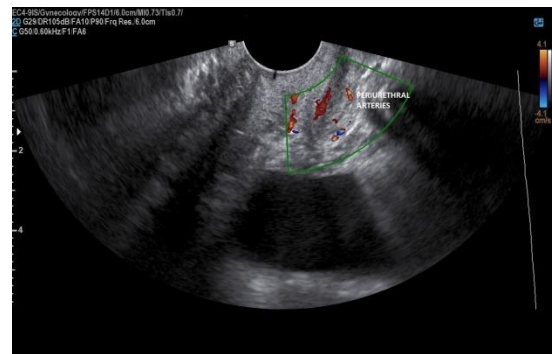


Figure 2. Sonographic imaging of periurethral arteries

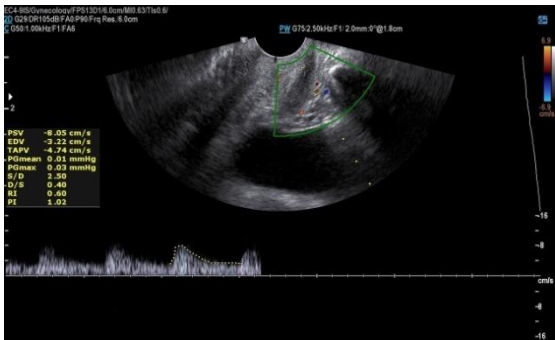


Figure 3. Doppler ultrasonography of periurethral arteries

Ultrasound machine calculated Doppler parameters, and they were recorded. Systole/diastole (S/D), resistance index (RI) pulsatility index (PI), and peak systolic velocity (PSV) were measured in all patients. The IBM SPSS Statistics 22.0 package program (IBM Corp., Armonk, New York, USA) performed all the statistical analyses of this study. Statistically significant differences were accepted as $p < 0.05$.

Results

Forty-two patients were included in this prospective clinical study. The characteristics of the study population are shown in table 1.

Table 1. Patient demographics

	SUI group	Control group	p value
Mean age (ys)	48.4 years	46.1 years	$p > 0.05$
Body mass index (kg/m2)	26.9 kg/m2	29.3 kg/m2	$p > 0.05$
Mean parity	3.4 children	2.4 children	$p > 0.05$
Mean years at menopause	1.61 years	1.66 years	$p > 0.05$

The mean age, body mass index, and the mean parity were 48.4 (± 13.2) and 46.1 (± 8.6) years, 29.3 (± 6.3) and 26.9 (± 3.6) kg/m², 3.4 (± 2) and 2.4 (± 1.6) children in the SUI and control groups, respectively. There were no significant differences with respect to age, BMI, or parity between the two groups.

Table 2. Doppler differences between SUI and control group

	SUI group	Control group	p value
PSV (cm/s)	9.09 $\pm$ 8.94	2.29 $\pm$ 4.62	0.04
S/D	5.02 $\pm$ 2.70	4.10 $\pm$ 2.69	0.27
PI	1.68 $\pm$ 0.75	1.55 $\pm$ 1.27	0.34
RI	0.76 $\pm$ 0.18	1.10 $\pm$ 1.70	0.06

Discussion

The arterial blood perfusion of the female urethra derives from the internal pudendal, vaginal, and inferior vesical branches of the vaginal arteries. After the vaginal arteries run along the superior lateral wall of the vagina, they separate into two vessels placed on the dorsal and ventral aspects of the urethra (3). These vessels then deliver arterial blood to the submucosal vascular plexus, which is located next to a few millimeters away from the bladder neck (7). It has clearly been shown with power Doppler imaging that the submucosal vascular plexus comprised two central branches of vessels originating near the proximal or middle urethra and having collateral channels to anterior and posterior superficial vessels overlying the urethra and the middle urethral vessels. However, the anterior branch especially, may not be visible in some postmenopausal women (8).

The increased and stable intraurethral pressure with respect to intra-bladder pressure maintains satisfactory continence. Vascularity within the urethral submucosa and blood supply contribute to the normal tension of the urethral mucosal wall, and peri-urethral vascularity provides 1/3 of this urethral pressure via stiffness of periurethral connective tissue (9-11). Defects in this connective tissue emerge as SUI, cystocele, and urethral hypermobility(12, 13). Management of these cases relies on the proper diagnosis. Wiczorek et al., reported that the color Doppler high-frequency endovaginal ultrasound is a suitable tool in the real-time assessment of urethral vascularity(11, 14).

In color Doppler ultrasound, fluid’s regular flow vibration creates a degree of color saturation. Normal laminary flow creates a homogeneous and constant color. Bifurcations and luminal narrowings bring faster flow velocity and irregular flow patterns. Doppler velocity is the main instrument to define the severity of stenosis. Stenosis can be seen by high velocities, color disturbance, spectral broadening, and post-stenotic waveforms (15). Usually, after stenosis, a mosaic pattern comes out, and turbulent flow occurs. Unlike color persistence, disorganized spread indicates flow resistance (15)

Most Doppler studies mainly include three parameters; systolic/diastolic ratio (S/D), resistive index (RI) and pulsatility index (PI). S/D ratio is simple and can be calculated easily. However, RI and PI are much more complicated to calculate. RI and PI commonly show blood flow resistance. While there is an increased diastolic flow in cases with inflammation or angiogenesis, stenotic, and constricted vessels result in decreased diastolic flow and therefore leading to an inversely increased systolic peak velocity (16). When there is a relatively higher resistance, the diastolic flow would usually be abnormally lower, and RI would be found to be increased up to 1.00 (16). Also, stenotic vessels have higher PI and RI values.

We did not find a statistically significant difference in respect to S/D within the SUI and control group. Additionally, there was no significant difference in PI and RI values between the two groups. However, PSV was increased in SUI group in comparison with the control group, which was statistically significant ($p=0,04$). Jarmy-Di Bella et al., found that PSV values were lower in incontinent postmenopausal patients than the control group in a study 57 subjects (1). They have measured PSV 8.98 cm/s in continent postmenopausal patients and 6.28 cm/s in incontinent postmenopausal patients respectively, and even though the difference was little, it was statistically significant. However, in that study, the mean age of postmenopausal women was 57 which was much older than our research. The mean menopause age is 45.75 ± 4.7 in Turkey, and our study group was compatible with this data (17). The mean age of the incontinent and continent group in our study were 48,4 and 46,1, respectively. They were relatively early onset of menopause, and their compensatory mechanisms were still active.

Using endovaginal ultrasound and Doppler application, for diagnosis management of SUI is nowadays the interest of studies (18, 19). According to our data increased PSV values can be associated with increased arterial resistance, which leads to poor vascular circulation.

Compensation to this resistant stature, increased systolic velocities for the effort to maintain the flow in resistant periureteral arteries can be reasonable. We resulted that increased PSV values in endovaginal ultrasound could be useful in the diagnosis of SUI as a supporting method.

Indeed, there were some limitations to this study. The low number of patients is one of the limitations of the study. The number could be considered insufficient, although other studies have a similar number of subjects. Also, intra-observer differences did not regard but an intra-observer would be beneficial to increase the reliability of the sonographer.

Quick and easy application of the technique plus its cost-effectiveness is standing out (20). Although we had a limited amount of patients, with the help of future studies, we believe that endovaginal ultrasonography can be a unique method for supporting the diagnosis (21).

In conclusion, endovaginal periurethral Doppler sonography can be an inexpensive alternative for the evaluation of SUI, in early postmenopausal women.

References

- 1.Jarmy-Di Bella ZI, Girao MJ, Sartori MF, Di Bella Junior V, Lederman HM, Baracat EC, et al. Power Doppler of the urethra in continent or incontinent, pre- and postmenopausal women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2000;11(3):148-54; discussion 54-5.
- 2.Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica Supplement.* 1990;153:7-31.
- 3.Beco J, Leonard D, Leonard F. Study of the female urethra's submucous vascular plexus by color Doppler. *World journal of urology.* 1998;16(3):224-8.
- 4.Girao MJ, Jarmy-Di Bella ZI, Sartori MG, Baracat EC, Lima GR. Doppler velocimetry parameters of periurethral vessels in postmenopausal incontinent women receiving estrogen replacement. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 2001;12(4):241-6.
- 5.Dietz HP. Pelvic floor ultrasound in incontinence: what's in it for the surgeon? *International urogynecology journal.* 2011;22(9):1085-97.
- 6.Santoro GA, Wieczorek AP, Dietz HP, Mellgren A, Sultan AH, Shobeiri SA, et al. State of the art: an integrated approach to pelvic floor ultrasonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;37(4):381-96.
- 7.Goss CM. Gray's anatomy of the human body. Philadelphia: Lea & Febiger; 1980. p. 1265–339.
- 8.Yang JM, Yang SH, Huang WC. Functional correlates of Doppler flow study of the female urethral vasculature. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2006;28(1):96-102.
- 9.Kobata SA, Girao MJ, Baracat EC, Kajikawa M, Di Bella V, Jr., Sartori MG, et al. Estrogen therapy influence on periurethral vessels in postmenopausal incontinent women using Dopplervelocimetry analysis. *Maturitas.* 2008;61(3):243-7.
- 10.Ashton-Miller JA, DeLancey JO. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007;1101:266-96.
- 11.Tsai E, Yang C, Chen H, Wu C, Lee J. Bladder neck circulation by Doppler ultrasonography in postmenopausal women with urinary stress incontinence. *Obstetrics and gynecology.* 2001;98(1):52-6.
- 12.Rud T, Andersson KE, Asmussen M, Hunting A, Ulmsten U. Factors maintaining the intraurethral pressure in women. *Investigative urology.* 1980;17(4):343-7.
- 13.Rada MP, Ciortea R, Malutan AM, Diculescu D, Berceanu C, Mihaela O, et al. Transperineal Ultrasound Assessment of a Cystocele's Impact on the Bladder Neck Mobility in Women with Stress Urinary Incontinence. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2019;55(9).
- 14.Wieczorek AP, Wozniak MM, Stankiewicz A, Santoro GA, Bogusiewicz M, Rechberger T, et al. Quantitative assessment of urethral vascularity in nulliparous females using high-frequency endovaginal ultrasonography. *World journal of urology.* 2011;29(5):625-32.
- 15.Donnelly R, Hinwood D, London NJ. ABC of arterial and venous disease. Non-invasive methods of arterial and venous assessment. *BMJ (Clinical research ed).* 2000;320(7236):698-701.
- 16.Hall R, Kkhalsa S, Qualls C, Rogers RG. A comparison of periurethral blood flow resistive indices and urethral closure pressure of incontinent women. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction.* 2006;17(5):472-7.
- 17.Yangin HB, Kukulu K, Sozer GA. The perception of menopause among Turkish women. *J Women Aging.* 2010;22(4):290-305.
- 18.Shui W, Luo Y, Ying T, Li Q, Dou C, Zhou M. Assessment of female pelvic floor support to the urethra using 3D transperineal ultrasound. *International urogynecology journal.* 2019.
- 19.Torella M, De Franciscis P, Russo C, Gallo P, Grimaldi A, Ambrosio D, et al. Stress urinary incontinence: usefulness of perineal ultrasound. *La Radiologia medica.* 2014;119(3):189-94.
- 20.Kammerer-Doak D, Svabik K, Bazi T. Variability in practice patterns in stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: results of an IUGA survey. *International urogynecology journal.* 2017;28(5):735-44.
- 21.Lone F, Thakar R, Wieczorek AP, Sultan AH, Stankiewicz A. Assessment of urethral vascularity using 2D colour Doppler high-frequency endovaginal ultrasonography in women treated for symptomatic stress urinary incontinence: 1-year prospective follow-up study. *International urogynecology journal.* 2016;27(1):85-92.

Megaloblastik Anemili Erişkin Hastalarda Tedavi İlişkili Erken Dönem Serum Potasyum Değerlerinin ve EKG Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment-Related Early Serum Potassium Levels and ECG Findings in Adult Patients with Megaloblastic Anemia

Öz

Amaç: Vitamin B12 eksikliğinde gelişen ciddi megaloblastik anemili olguların parenteral yoldan tedavisi sırasında hipokalemi gelişebilir. Biz de şiddetli megaloblastik anemi tanısıyla parenteral yoldan tedavilerine başladığımız hastalarımızın serum potasyum seviyelerini ve EKG bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metod: Çalışmaya 9 erkek, 11 kadın 20 hasta alındı. Ortanca yaş 66.5 yılı. Olguların tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü gününde serum potasyum düzeyleri ve EKG bulguları arasındaki farklar 'bağımlı grupta t testi' uygulanarak değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (sıra değeri) kullanıldı.

Sonuçlar: Tedavinin üçüncü gününde serum potasyum seviyesinde izlenen düşüş tedavi öncesi değerle karşılaştırıldığında anlamlı değildi, 4.56mmol/L e karşın 4.28mmol/L; p=0.062. PR aralığı tedavi öncesi ortalama 0.157±0.05sn (ortanca 155msn), tedavinin üçüncü gününde ortalama 0.167±0.02 sn (ortanca 160 msn); p=0.024 bulundu. Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) tedavi öncesi ortalama 0.379±0.074 sn (ortanca 400 msn), tedavinin üçüncü gününde ortalama 0.420±0.047sn (ortanca 400msn); p=0.890 bulundu.

Tartışma: Hipokalemi, tedaviye erken yanıtta yeni hematopoietik hücrelerin üretimi nedeniyle potasyum kullanımındaki belirgin artıştan kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda, tedavinin erken döneminde ortalama potasyum seviyesinde kısmi bir azalma ve EKG'de PR aralığında anlamlı uzama tespit etmiş olmamıza karşın klinik bulgular görülmemiştir, fakat yine de bu tür hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: EKG, hipokalemi, megaloblastik anemi, parenteral tedavi.

Abstract

Objective: We evaluated serum potassium levels and ECG findings of patients with severe megaloblastic anemia undergoing parenteral vitamin B12 treatment during which hypokalemia may develop.

Material and Methods: Nine male and 11 female patients with median age 66.5 years were included in the study. Serum potassium levels and the ECG findings were evaluated before and on the third day of the treatment and the difference between was evaluated by t-test in dependent groups.

Results: There was no statistical difference between the mean values of serum potassium before treatment and after the 3rd day of the treatment: 4.56mmol/L vs 4.28mmol/L; p=0.062. By the way, the mean values of PR interval and QTc were as follows: 0.157±0.05 sec (median 155msec) vs 0.167±0.02sec (median160msec); p=0.024 and 0.379±0.074 sec (median 400msec) vs 0.420±0.047sec (median 400msec); p=0.890.

Volkan KARAKUŞ* 0000-0001-9178-2850

İsmail KIRLI** 0000-0001-9502-5574

Egemen KAYA*** 0000-0003-0466-7294

Yelda DERE**** 0000-0003-0238-2236

Dilek ERSİL SOYSAL*****0000-0003-0515-4300

*Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Muğla

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

***Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

****Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bilim Dalı

*****İzmir Ekonomi Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Volkan KARAKUŞ

Muğla Sıtkı Koçman Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Muğla

E-posta: dr_v_karakus@yahoo.com

Geliş Tarihi: 29/10/2019

Kabul Tarihi: 09/01/2020

Discussion: Hypokalemia arises from a marked increase in potassium use during production of new hematopoietic cells in early response to B12 treatment. Although, partial reduction in the average potassium level and a significant prolongation of the PR interval in the ECG were observed without clinical findings, such patients should be closely monitored during treatment.

Keywords: ECG, hypokalemia, megaloblastic anemia, parenteral treatment.

Giriş

B12 vitamini (kobalamin), hayvansal gıdalardan özellikle kırmızı ette bulunur. Yiyecekten alınan kobalamin protein bağlıdır, midede asit ve pepsin ile proteinden ayrılır ve tükrük ve mide sekresyonlarındaki haptokorrine bağlanır. Haptokorrin-kobalamin kompleksindeki kobalamin pankreatik proteazlarla serbest hale gelir. Proksimalileumda, mideden salgılanan intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücreleri üzerinde bulunan CUBAM (cubilin+amnionless) reseptörlerine bağlanarak, hücre içine alınır. Portal dolaşıma salındığında transkobalamine bağlanır. Dokularda, çeşitli kimyasal reaksiyonlar için gereken adenosil kobalamin ve metal kobalamine dönüştürülür(1,2).

Diyette yetersiz alım, emilim bozuklukları, kobalaminin metabolik bozuklukları ve trans kobalamin eksikliği gibi transport bozuklukları B12 eksikliğinin en önemli nedenleridir(3-6).

Anemi semptom ve bulgularına ek olarak nörolojik bozukluklar da hastanın kliniğine eşlik edebilir. Tam kan sayımı, serum vitamin B12, laktatdehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeyleri ve periferik kan yayması genellikle tanıya yeterlidir(1-6). Nadiren serum holotranskobalamin, homosistein, ve idrar metal malonik asit düzeylerinin ölçümü ve kemik iliği biyopsisi gerektirir(4,6,7).

Tedavi oral ve/veya parenteral kobalamin şeklinde uygulanabilir. Tedavi süresi nedene göre belirlenir. Tedavi sonrasında hastalar hematolojik ve metabolik yanıtı değerlendirmek için izlenmelidir. Üç ile dört gün içinde retikülosit sayısında artış başlar, bir haftada retikülosit sayısı en yüksek değere ulaşır, ardından hemoglobinde yükselme ve ortalama eritrosit hacminde düşüş meydana gelir. Hemoglobin değeri 10 gün içinde yükselir ve genellikle sekiz hafta içinde normale dönmeye başlar. Gecikmiş yanıt ek bir anormalliğin varlığını ya da yanlış tanıyı gösterir. Hipersegmentasyon gösteren nötrofiller 10-14 gün sonra kaybolur. Eğer nörolojik anormallik varsa takip eden 3 ay içinde iyileşmeye başlar, 6 ile 12 ayda maksimum iyileşme elde edilir. İyileştirme derecesi ile hastalığın derecesi ve süresi arasında ters ilişki vardır (1-7). Parenteral vitamin B12 ile tedavi sonrasında serum demir, indirektbilirubin ve LDH düzeyleri ilk bir iki gün içinde hızla düşer, kemik iliği morfolojisi megaloblastik eritropoezden normoblastik eritropoeze değişir. Hastanın klinik olarak iyi hissetmesi de değerli bir gelişmedir.

Vitamin B12 ile parenteral yoldan tedavi sonrasında görülebilen bir diğer laboratuvar bulgusu hipokalemidir. Hipokalemi, erken yanıt sırasında yeni hematopoietik hücrelerin üretimi esnasında potasyum kullanımındaki belirgin artıştan kaynaklanmaktadır.

Tedavi öncesinde ağır anemisi, Hct<%20, olanlarda tedavi sonrasında bu durumun görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur, ancak klinik önemi belirsizdir(8-10). Bu tür hastalar tedavi sırasında yakından izlenmeli, şiddetli hipokalemi varlığında potasyum ile tedavi edilmelidir (9,10). Çünkü tipik olarak hipokalemi ST intervalinde uzamaya, T dalga inversiyonlarına, PR aralığı uzamasına ve U dalgalarına yol açabilir. Bu EKG değişiklikleri aynı zamanda hipokalemi ile ilişkili sinüs bradikardisi, ventriküler taşikardi, ventrikülerfibrilasyon ve torsade de pointes gibi aritmiler için öngördürücüdür (11).

Parenteral vitamin B12 tedavisinin sonucu olarak görülebilecek hipokaleminin kalpte ileti sistemi üzerinde oluşturabileceği etkiler çok az çalışmada değerlendirilmiştir(10). Biz bu çalışmamızda megaloblastik anemi tanısı alan ve anemisi ciddi düzeyde olan hastalarımızın tedavileri öncesinde ve tedavilerinin üçüncü gününde serum potasyum seviyelerini tespit ettik. Amacımız, tedavi sırasında hipokalemi saptanması halinde bu durumun hastalarımızda klinik bulgu ve belirtilere yol açıp açmadığını, EKG bulgularında hipokalemi ile uyumlu değişiklik yapıp yapmadığını ve yaptıysa klinik önemini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji ve Dahiliye polikliniğine Haziran 2014 ve Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve şiddetli megaloblastik anemi tanısı konulan hastalar dahil edildi. Çalışma retrospektif olup, aynı grup hastanın tedavi öncesi ve tedavisi devam ederken erken dönem laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi esasına dayanıyordu. Hastalardan, elektrolit denge bozukluğu yapabilecek Cushing hastalığı, Conn sendromu, akut böbrek yetmezliği gibi hastalığı olanlar, diyabeti olup yoğun insülin tedavisi alanlar, diüretik, ACE inhibitörleri gibi serum potasyum düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar, tedavi başladıktan sonra 3. gün kontrolüne gelmeyenler, kalpte ritim-iletim bozukluğu tespit edilenler, kalp damar hastalığı olan ve elektrolit incelemesi yetersiz yapılan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmaya ayakta takip edilen 27 hastanın 20'si dahil edildi. Hastalarımızdan iki tanesinde dimorfik anemi (vitamin B12 eksikliği ve demir eksikliği anemisi), bir tanesinde vitamin B12 eksikliğine eşlik eden Talasemi taşıyıcılığı tespit edildi. İleri derece demir eksikliği anemisinin eşlik ettiği hastamızın MCV'si 67fl olup, literatürde de belirtildiği gibi demir eksikliğinin B12 yetmezliği için tipik olan makrositozu baskıladığını (4) düşündük. Üç hastamızda tip 2 diyabet mevcuttu, tedavilerinde vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek metformin(6) ile kombine oral antidiyabetik kullandıkları saptandı. Dört hastamızda üre yüksekliği vardı, bu hastalardan bir tanesi aynı zamanda diyabet olan hastamızdı. Kan üre değeri 61mg/dL olan hastamız çalışmanın en yaşlı hastası olup 88 yaşındaydı ve 1.83mg/dL olan serum kreatinin değeri de aynı hastaya aitti.

Tedavi protokolü tüm hastalar için standarttı. Literatürde önerilen değişik tedavi protokollerinden (6,7,12) İngiliz Hematoloji Derneğinin nörolojik bulgusu olmayan hastalar için önerdiği iki hafta boyunca haftada üç gün 1mg siyanokobalamin ampul intramusküler uygulanması (6,12) esas alınarak hastalarımıza ilk 3 gün boyunca hergün, daha sonra 3 hafta boyunca haftada bir kez 1mg siyanokobalamin ampul intramusküler yapıldı. Daha sonra her hasta için ayda bir kez olmak üzere B12 eksikliğinin etiyojisi de dikkate alınarak idame tedavisi (6) düzenlendi. Hastalarımız hiç transfüzyon yapılmadan izlendi. Bu sonuç bize ciddi megaloblastik anemide erken dönemde transfüzyon ihtiyacının sınırlı olduğunu gösterdi.

Derin anemi saptanan ve parenteral vitamin B12 tedavisine başlanan hastalarımızda, çalışmanın amacını oluşturan, tedaviye yanıtın erken döneminde hipokalemi gelişip gelişmediği, geliyorsa klinik bulgu ve belirtilerin varlığı, tedaviye ihtiyaç olup olmadığı değerlendirildi. Kan sonuçlarının yanı sıra, her hastadan çekilen EKG'de ST segmenti, T dalgası, U dalgasının varlığı, PR aralığı ve QT aralığı hesaplandı.

Bu çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 10.6.2019 tarihinde 190119 protokol numarası ile onay verildi.

Laboratuvar analizi: Hastalarımızın laboratuvar tetkikleri Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında ticari kitler kullanılarak 1500 devirli oto-analizörde çalışıldı. Hasta serumları hastadan kan alındıktan sonra ilgili laboratuvarıda sorumlu olan aynı görevliye usulüne uygun biçimde gönderildi ve bekletilmeden çalışıldı. Vitamin B12 düzeyleri de aynı laboratuvarıda elektro-kemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistik analiz: Çalışmada elde edilen bulguların istatistik analizlerinde SPSS versiyon 18.0 programı (SPSS for Windows, Version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Örneklemi oluşturan, normal dağılım gösteren değişkenlere ait değerler ortalama±standart sapma (SD) ve örneklem minimum ve maksimum değerleri olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere ait değerler ortanca ve örneklem değerlerinin sıra aralığı (range) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile belirtildi. Parametrik çözümleme koşullarına uygun, aynı olgu grubunda farklı zamanlarda yapılan ölçümlerin değerlendirilmesi 'bağımlı grupta t testi', parametrik çözümleme koşullarına uygun olmayan sayım değerlerinin karşılaştırılması 'Ki-kare testi' ile analiz edildi. Bağımlı grupta ortalamaların karşılaştırılmasında çift yönlü varyans analizi kullanıldı. Analizlerde farklılıklar % 95 güven aralığında ve anlamlılık düzeyi p< 0.05 ile ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya 9 erkek, 11 kadın 20 hasta dâhil edildi. Hastaların ortanca yaşı 66.5 yıl, ortalama hemoglobin değeri 7.15gr/dl, ortalama beyaz küre (WBC) sayısı 3700/mm³, ortanca trombosit (PLT) sayısı 100000/mm³ bulundu. Bu sonuçlarla hastaların %55 inde pansitopeni, tamamında en az bir seride sitopeni saptandı. Tedavinin üçüncü gününde hemogram değerlerinde yükselme görülsede istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuçlar içerisinde dikkati çeken ortalama trombosit değerlerindeki düşüş oldu. Ortalama 143±140K/μL (ortanca 99K/μL) değerinden tedavinin üçüncü gününde 110±98K/μL (ortanca 75K/μL) değerine geriledi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Tedaviöncesi (n=20) Ortanca (min-max)	Tedavi 3. Gün (n=17) Ortanca (min-max)	p
Yaş, yıl	66.5 (28-88)	62 (25-88)	0.093
WBC, K/μL	3.70 (2.00-7.50)	4.33 (1.70-10.60)	0.328
HBG, g/dL	7.15 (3.43-9.83)	7.89 (4.53-10.83)	0.267
HTC, %	22.1 (10.2-30.4)	24.1 (9.16-33.7)	0.242
MCV, fL	111.2 (67-144)	106.7 (76-138)	0.250
MCH, pg	36.2 (19.7-49.7)	33.8 (24.4-44.0)	0.234
PLT, K/μL	99 (33-626)	75 (21-408)	0.234
Glukoz (kan) açlık, mg/dL	104 (80-284)		
Üre (kan), mg/dL	34.5 (21-61)		
Kreatinin, mg/dL	0.62 (0.41-1.83)		
AST, U/L	45 ± 19 (11-80)		
ALT, U/L	27.9 ± 11.6 (11-50)		
Na, mmol/L	135 (135-145)	142 (138-146)	0.398
K, mmol/L	4.56 (3.10-5.74)	4.28 (3.40-5.38)	0.094
LDH, U/L	2455 (980-5072)	1362 (122-3147)	0.234
Ca, mg/dL	8.9 (8.19-9.63)		
Ferritin, ng/mL	159 (3.6-986)		
Vitamin B12, pg/mL	30 (11-133)		
Folat, ng/mL	13.6 (5.12-30)		
QT aralığı (QTc), msn	400 (240-440)	400 (360-480)	0.890
PR aralığı, msn	155 (110-200)	160 (120-220)	0.024*

Normal dağılım gösteren değişkenler; Ortalama±Standart Sapma (SD), en küçük – en büyük değer aralıkları verilerek ifade edildi

Normal dağılım göstermeyen değişkenler; Ortanca, %25-75 aralığı dışındaki sıra değerleri verilerek tabloda koyu renk ile ifade edildi.

*p değeri < 0.05 için analiz sonucu anlamlı kabul edildi.

WBC, beyaz küre; HBG, hemoglobin; HTC, hematocrit; MCV, ortalama eritrosit hacmi; MCH, ortalama eritrosit hemoglobin; PLT, trombosit; AST, aspartattransaminaz; ALT, alanineaminotransferaz; LDH, laktik dehidrogenaz; Ca, kalsiyum.

Tedavinin 3. gününde 17 hastada retikülosit sayıldı ve ortalama değer 1.17 ± 0.23 (min: 1.0 -maks: 1.5) bulundu.

Hastalarımızın ortalama LDH düzeyi tedavi öncesinde 2455 U/L olup, tedavinin üçüncü gününde kanda LDH değerinin hızlı bir düşme göstermesine rağmen on hastada 1000 U/L nin üzerinde, yedisinde $200-1000 \text{ U/L}$ arasında ve üç hastamızda ise normal değerler olan 122 , 161 ve 167 U/L saptandı.

Tedavinin 3. gününde kısmi bir potasyum düşüklüğü izlendi. Tedavi öncesinde ortalama 4.56 mmol/L olan değer, tedavinin üçüncü gününde ortalama 4.28 mmol/L bulundu, $p=0.062$; Güven Aralığı (GA) - $1.163-0.032$, fakat istatistik olarak anlamlı değildi.

Hastalarımızın tanı esnasında ve tedavinin üçüncü günündeki laboratuvar ve EKG bulguları tablo 1’de verildi. Elektrokardiyografilerin değerlendirilmesinde sadece iki olguda ST segmentinde depresyon, T dalgasında düzleşme ve U dalgası görüldü. PR aralığında istatistik olarak anlamlı bulunan bir uzama saptandı. Normal değerleri 0.12 ile 0.22 sn arasında kabul edilen (13) PR aralığı hastalarımızda, tedavi öncesi ortalama $0.157 \pm 0.05 \text{ sn}$ (ortanca 0.155 sn), tedavinin üçüncü günü ortalama $0.167 \pm 0.02 \text{ sn}$ (ortanca 0.16 sn); $p=0.024$ bulundu. Klinik bulguya rastlanmadı ve hastaların takip sürecinde değerlerin normale döndüğü gözlemlendi. Serum potasyum seviyesi ile ilintili bir diğer EKG bulgusu olan QT aralığı da değerlendirmeye alındı. Hesaplanan QT aralığı kalp hızına göre düzeltilme yapıldıktan sonra istatistik analize dahil edildi. Düzeltilmiş QT (QTc) erkeklerde $\leq 0.44 \text{ sn}$, kadınlarda $\leq 0.46 \text{ sn}$ normal sınır olarak kabul edilmektedir. Kalp hızına göre Q Taralığında düzeltme yapılan $QTcB=QT/2(R-R)$, Bazett’in karekök formülü olarak bilinmektedir (13). Tedavi öncesi QTc ortalama $0.379 \pm 0.074 \text{ sn}$ (ortanca 0.400 msn), tedavinin üçüncü gününde QTc ortalama $0.420 \pm 0.047 \text{ sn}$ (ortanca 400 msn); $p=0.890$ bulundu.

Tartışma

Vitamin B12 (kobolamin) suda çözünen bir vitamindir. Sinir sisteminin fonksiyonu, kırmızı kan hücrelerinin gelişimi ve DNA’ nın sentezi için gereklidir. DNA sentezi ve eritrosit yapımı için gerekli olan üç enzimatik süreç şunlardır: homosistein inmetionine çevrilmesi, metilmalonikasidinsüksinilko-enzimA’ya çevrilmesive 5-metiltetrahidrofolatın tetrahidrofolata çevrilmesi(6,12,14). Bu süreçle birlikte eritrositlerin yapımı da artmaktadır. Şiddetli seyreden megaloblastik bir aneminin vitamin B12 ile tedavisi sırasında yeni oluşan hücreler tarafından potasyumun (K^+) yoğun olarak kullanılması hipokalemi ile sonuçlanabilir. Bu durumda tedavinin iki ile beşinci günlerinde K^+ azalmaya başlamakta, bu azalmayı toparlanma döneminde K^+ seviyesindeki belirgin artış izlemektedir(10). Lawson ve ark., şiddetli megaloblastik anemisi olan olguların $\%14'$ ünde tedavinin erken döneminde mortalitede artış olduğunu ve mortalitedeki bu artışa en çok kalp ve damar hastalıklarının neden olduğunu saptadılar (15).

İleriye yönelik izledikleri 34 şiddetli megaloblastik anemi olgusunda tedaviden önce eritrositlerde hücre içi potasyumunun düşük olduğunu, replasman tedavisini takiben retikülosit yanıtının görülmeye başlaması ile serumda potasyum seviyesinin azalmaya başladığını, daha sonra hem eritrosit içindeki hem serumdaki potasyum seviyelerinin normale döndüğünü saptadılar. Potasyum seviyelerinde düşmenin bariz olduğu olguların çoğunda şiddetli anemi ve trombositopeni biraradaydı. Bizim olgularımızda tedavinin üçüncü gününde serum potasyum değerlerinde en fazla düşme tespit edilen 4 hastamızdan birincisinde tedavi öncesi serum K^+ değeri 5.20 mmol/L , tedavinin üçüncü günü 4.50 mmol/L , hemoglobin (HBG) değeri 6.20 g/dL ve trombosit sayısı $65 \text{ K}/\mu\text{L}$, ikinci olgumuzda sırasıyla; K^+ değerleri 4.28 mmol/L ve 3.70 mmol/L , HBG değeri 6.01 g/dL , trombosit sayısı $43 \text{ K}/\mu\text{L}$, üçüncü olgumuzda sırasıyla; K^+ değerleri 4.87 mmol/L ve 4.40 mmol/L , HBG değeri 8.43 g/dL , trombosit $626 \text{ K}/\mu\text{L}$, ferritin değeri 3.61 ng/ml olup demir eksikliğinin eşlik ettiği iki dimorfik anemi olgumuzdan birisiydi. Bu olguda trombositoz demir eksikliğine ikincil reaktif trombositoz olarak değerlendirildi. Dördüncü olgumuzda sırasıyla; K^+ değerleri 4.55 mmol/L ve 4.11 mmol/L , HBG değeri 9.16 g/dL , trombosit $44 \text{ K}/\mu\text{L}$ bulundu. Buna karşılık olgularımızdan 6 g/dL nin altında çok derin anemisi olan beş hastamızın geliş hemoglobin değerleri, sırasıyla; 3.4 , 4.2 , 4.5 , 5.8 ve 5.9 mg/dL , aynı olguların trombosit değerleri, sırasıyla; 60 , 67 , 158 , 79 ve $111 \text{ K}/\mu\text{L}$, tedavi öncesi serum potasyum değerleri, sırasıyla; 4.39 , 4.71 , 4.89 , 3.74 ve 4.81 mmol/L ve tedavinin üçüncü gününde serum potasyum değerleri, sırasıyla; 4.42 , 4.40 , 4.56 , 4.0 ve 4.64 mmol/L olarak bulundu. Bu açıdan değerlendirme yaptığımızda bizim bulgularımızın literatürde belirtilen en fazla potasyum düşüşünün başlangıç HBG ve trombosit değerleri en düşük olan olgularda görülmektedir saptaması ile uyumlu olmadığını gördük. Sonuç olarak, parenteral vitamin B12 ile tedavilerinin üçüncü gününde normal sınırlarda retikülosit yanıtı gösteren hastalarımızın düzeltilmiş ortalama retikülosit sayısı 1.17 ± 0.23 ’ü ve serum potasyum düzeylerinde de anlamlı sayılabilecek bir düşüş saptanmadı.

Hastalarımızın EKG’lerinde serum potasyum seviyelerindeki değişikliklere ait bulgu olup olmadığını inceledik. İki olguda ST segmentinde depresyon, T dalgasında düzleşme ve U dalgası saptandı. Tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü gününde yapılan PR mesafesi ölçümlerinde ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu. İleri derecede hipokalemiye bile EKG bulgusunun olmayabileceği ve eğer EKG bulgusu varsa da hipokaleminin derecesi ve EKG bulguları arasındaki ilişkinin oldukça zayıf olabileceği belirtilmiştir (16). Elektrokardiyografide hipokalemiye ait değişikliklerin sırasıyla, S-T segmentinde depresyon, T dalga yüksekliğinde azalma, U dalga yüksekliğinde artış, daha az sıklıkta görülebilen QRS süresinde uzama, nadiren görülebilen P dalga uzunluğunda ve yüksekliğinde artış şeklinde olduğu vurgulanmıştır (16).

Literatürde bu grup hastalarda potasyum seviyelerinin takip edilmesi, hastanın klinik bulgularına göre potasyum replasmanı yapılması ve erken dönemde yapılacak kan transfüzyonunun mortaliteyi azaltabileceği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Goldman L, Schafer AI. eds. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1104-1113.
2. Hoffbrand A. Megaloblastic Anemias. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e New York, NY: McGraw-Hill; <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192017242>. Accessed October 01, 2018.
3. Murphy MF, Wainscoat JS, Pasi KJ. Haematological disease. Macrocytic anaemias. In: Kumar P, Clark M. eds. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 8th ed. Spain: Saunders Elsevier; 2012. p. 381-385.
4. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. Blood 2017; 129(19):2603-2611.
5. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. J Gen Fam Med 2017; 18:200-204.
6. Devalia V, Hamilton MS, Molloyon AM on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. British Journal of Haematology 2014; 166: 496-513.
7. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician 2011; 83 (12): 1425-1430.
8. Hesp R, Chanarin I, Tait CE. Potassium changes in megaloblastic anaemia. Clin Sci Mol Med 1975; 49(1):77-9.
9. Gennari FJ. Hypokalemia. NEJM 1998; 339(7):451-458.
10. Domşa A. Hypokalemia. The journal of the semiology Club | Medical Semiology 2017; 3:48-58.
11. Viera AJ, Wouk N. Potassium disorders: hypokalemia and hyperkalemia. Am Fam Physician. 2015;92(6):487-95
12. Langan RC, Goodbred AI. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and management. American Family Physician 2017; 96(6):384-389.
13. Camm AJ, NH Bunc NH. Cardiovascular disease. Electrocardiography. In: Kumar P, Clark M. eds. Kumar & Clark's Clinical Medicine. 8th ed. Spain: Saunders Elsevier; 2012. p. 680-684.
14. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. Am J Clin Nutr 2003; 77(5): 1241-1247.
15. Lawson DH, Murray RM, Parker JLW. Early mortality in the megaloblastic anaemias. QJM: An International Journal of Medicine 1972; 41(1): 1-14.
16. Rowlands DJ. Clinical Electrocardiography. 2nd ed. Singapore: Mosby-Wolfe 1994. p. 285.

Bir Psikiyatri Kliniğinde 2012 Yılında ve 2018 Yılında Yatan Hastaların Madde Kullanım Bozukluğu Eştanı Oranlarının Karşılaştırılması

Comparison of Comorbid Substance Use Disorder Rates in a Psychiatry Inpatient Unit in 2012 and 2018

Esin Evren KILIÇASLAN*0000-0003-0110-6280

Merve KARAKILIÇ*0000-0001-9088-2964

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

Yazışma Adresi: Esin Evren KILIÇASLAN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği

E-Mail: esiniyidogan@gmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmada, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kapalı psikiyatri servisimizde 2012 yılında ve 2018 yılında yatarak tedavi gören erkek hastaların alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı açısından karşılaştırılması ve 2018 yılında 2012 yılına göre bir artış olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bilgi işlem sisteminden tüm hastaların verilerine ulaşıp, epikrizlerinin ayrıntılı incelenebildiği 2012 yılındaki ve geçtiğimiz yıl, 2018 yılındaki tüm yatan erkek hastaların kayıtlarına ulaşılmıştır. Bu hastaların sosyodemografik bilgilerinin yanı sıra ICD-10 tanı sistemine göre tanıları, yatış sayısı ve yatış süresi, hastanın tüm yaşamı boyunca madde kullanım bozukluğunun olup olmadığı, kullanmış olanların kullandıkları maddeler ve o yatışı esnasında madde kullanım bozukluğu eştanısının olup olmadığı kaydedilmiştir.

Sonuçlar: Hastanemiz kapalı erkek kliniğine, 2012 yılında yatan 103 hasta ile 2018 yılında yatan 99 hasta arasında hayatının herhangi bir döneminde alkol ve/veya madde kullanmış olma (P:0.026) ve mevcut yatıştaki madde kullanım bozukluğu eş tanısı (p=0.015) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastaların yıllara göre kullandıkları madde tipi açısından anlamlı farklılık saptanamamakla birlikte (p=0.151), madde tiplerine bakıldığında 2012 yılına göre 2018 yılındaki çoklu madde kullananların oranının %46.6'dan %70.7'e yükseldiği, alkol kullananların %33.2'den %9.7 oranına gerilediği, %16.6 olan esrar kullanım oranının %17 olarak devam ettiği bulunmuştur.

Tartışma: Çalışmamızda, yatan psikiyatri hastalarında, 6 (altı) yıl kadar kısa bir süre içerisinde yaşam boyunca alkol-madde kullanım oranları ve mevcut yatıştaki alkol- madde kullanım bozukluğu eştanı oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuçlarımız madde kullanım bozukluğunun toplumda olduğu gibi psikiyatrik hastalıklar açısından da ciddi bir sorun haline geldiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Madde kullanım bozukluğu, psikiyatri yatan hasta, eştanı

Abstract

Aims and Objectives: The aim of this study was to compare male inpatients treated in our closed psychiatry unit in İzmir Kâtip Çelebi University, Atatürk Training and Research Hospital in 2012 and 2018 in terms of comorbidity of alcohol and substance use disorder and to investigate whether there was an increase in 2018 compared to 2012.

Methods: The records were obtained of all inpatient male patients of the year 2012 which the data of all patients could be accessed from the IT system and their epicrisis could be examined in detail and 2018.

In addition to sociodemographic information, the diagnosis according to ICD-10 system, number of hospitalizations, duration of hospitalization, presence of substance use disorder throughout the life of the patient, types of substance used and comorbid substance use disorder during this hospitalization were recorded.

Results: There was a significant difference between 103 patients hospitalized in 2012 and 99 patients hospitalized in 2018 in terms of having used alcohol and substance at any time of life ($P = 0.026$) and comorbid substance use disorder ($p = 0.015$). Although there was no significant difference in terms of substance type used by patients ($p = 0.151$), when compared to 2012, the rate of polysubstance use increased from 46.6% to 70.7%, the rate of alcohol use decreased from 33.2% to 9.7%, and the rate of cannabis use continued from 16.6% to 17% in 2018.

Conclusion: In our study, alcohol-substance use rates and comorbid alcohol-substance use comorbidity rates were found to be significantly higher in inpatient psychiatric patients even in as little as 6 (six) years. This result shows that substance use disorder has become a serious problem in terms of psychiatric diseases as well as in the society.

Keywords: Substance use disorder, psychiatry inpatient, comorbidity

Giriş

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda yüksek oranda madde kullanım bozukluğu olduğunu göstermektedir (1-6). Araştırmalardaki metodolojik farklılıklar nedeni ile sıklık oranlarında da farklılıklar olmakla beraber, psikiyatrik hastalıklarda genel popülasyona göre daha yüksek oranda madde kullanım bozukluğu bulunduğu kanıtlanmış bir gerçektir.

Psikiyatri kliniğinde yatan hastaların ise yaklaşık yarısında alkol ve madde kullanımının olduğu görülmektedir (7-11). İlk atağını geçiren psikotik bozukluk hastalarında yapılmış bir çalışmada, 1(bir) yıl süreyle alkol dışı madde kullanım bozukluğu yaygınlığının %19.5 olduğu gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise, yatan psikiyatri hastalarında yaşam boyu esrar kullanımının %53, kokain kullanımının %25 ve opiyat kullanımının %20 olduğu bulunurken, devam eden madde kullanımına bakıldığında, esrar kullanımının %17 oranında olduğu tespit edilmiştir (13). Madde kullanımı, psikiyatri servislerinde yatan hastaların, psikiyatrik tanılarını, tedavilerini ve prognozlarını doğrudan veya dolaylı olarak etkileyen önemli bir karıştırıcı faktördür.

Madde kullanım bozuklukları (MKB) gün geçtikçe yaygınlaştığından, psikiyatrinin önemli konularından biri olarak görülmekte, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Özellikle gençler arasında madde kullanımının artma eğiliminde olduğu gözlenmektedir (14). Bulunduğumuz şehir İzmir’de yapılan bazı alan çalışmalarında ortaokul ve liseye devam eden ergenler arasında madde kullanımının sık görüldüğü saptanmıştır (14-17).

İzmir, ülkemizde lise dönemindeki ergenler arasında ekstazi (%5.2) ve son 30 gün içinde alkol kullanımının en sık olduğu ildir (15,17).

Bulunduğumuz toplumdaki bu artış gözönünde bulundurulduğunda psikiyatri hastalarında da madde kullanım bozukluğu eştanısında artış olabilir. Biz bu çalışmada, kapalı psikiyatri servisimizde, 2012 yılında ve 2018 yılında yatarak tedavi gören erkek hastaları madde kullanımı ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı açısından karşılaştırmayı ve 2018 yılında 2012 yılına göre bir artış olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kapalı Erkek Kliniğinde 2012 yılında ve 2018 yılında yatarak tedavi gören tüm hastaların dahil edilmesi ve hasta kayıtlarının geriye dönük olarak taranması planlanmıştır. Çalışmanın yapıldığı bu hastane tüm Ege Bölgesine hizmet vermektedir. Psikiyatri Kliniğimiz; Kapalı Kadın Kliniği, Kapalı Erkek Kliniği, Amatem Kliniği ve Açık Servis olmak üzere dört ayrı klinikten oluşmaktadır. Kapalı Erkek Kliniği, 12 yataklı olup; poliklinik, acil servis, adli poliklinik ve sağlık kurulu polikliniğinden genelde psikotik, manik ya da depresif atak nedeniyle kendisine ve çevresine zarar verme olasılığı olan hastaların yatırıldığı bir klinikdir.

Bilgi İşlem sisteminden tüm hastaların verilerine ulaşıp, epikrizlerinin ayrıntılı incelenebildiği 2012 yılındaki ve geçtiğimiz yıl 2018 yılındaki tüm hastaların kayıtlarına ulaşılmıştır. İnceleme sonucunda dosya bilgilerinde tutarsızlık ya da eksiklik olan hastaların çalışma dışı bırakılması planlanmış ancak, tüm hastaların verilerine tam ulaşılabilmektedir.

Tüm olguların hasta bilgi formuna; hastaların yaşı, cinsiyeti, medeni ve mesleki durumuna ek olarak tanısı, yatış sayısı ve yatış süresi kaydedilmiştir. Hastanın tüm yaşamı boyunca madde kullanım bozukluğunun olup olmadığı, kullanmış olanların kullandıkları maddeler ve mevcut yatışı esnasında madde kullanım bozukluğu eştanısının olup olmadığı kaydedilmiştir.

Hastanemizde DSM V tanı sistemi kullanılmakta olup, tanıları; hastaların kendisi ve yakınlarından alınan anamnez bilgileri ve klinik değerlendirmeleri ile konulmaktadır. Ancak hastaların tanıları, Sağlık Bakanlığı’nın kullanmakta olduğu tanı sistemi olan ICD-10 sistemine göre kodlanmıştır. ICD-10’da organik olmayan psikoz, organik-şizofreni benzeri psikotik bozukluklar gibi tanıları alan hastalar başka türlü adlandırılmayan (BTA) psikotik bozukluk grubunda değerlendirilmiştir.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu’na göre yapılmış ve hastanemiz lokal etik komitesi tarafından onay almıştır.

İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v.24.0 paket programı ile çözümlenmiştir. Sınıflandırılmış tipteki değişkenler, gruplar arası istatistiksel farklılıklar, "ki-kare (χ^2)" ile; sürekli değişkenler arasındaki ilişki ise "Pearson korelasyon testi" kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Hastanemiz kapalı erkek kliniğine 2012 yılında 103 hasta, 2018 yılında 99 hasta yatmıştır. 2012 ve 2018 yıllarında yatan hasta grupları arasında yaş, medeni durum, mesleki durum, yatış sayısı ve yatış süresi açısından anlamlı farklılık bulunmazken, 2012 yılında yatan hastalar ile 2018 yılında yatan hastalar arasında hayatının herhangi bir döneminde alkol ve madde kullanmış olma ($P=0.026$) ve mevcut yatıştaki madde kullanım bozukluğu eş tanısı ($p=0.015$) açısından anlamlı farklılık mevcuttu. Bu hastaların sosyodemografik, klinik ve madde kullanımı ile ilgili verileri Tablo 1. de görülmektedir.

Tablo 1. 2012 yılında ve 2018 yılında yatan hastaların sosyodemografik, klinik ve alkol-madde kullanımı ile ilgili verileri.

		2012 yılında yatan hastalar (n=106)		2018 yılında yatan hastalar (n=99)		X	p
		N	%	N	%		
Medeni durumu	Bekar	75	70.7	70	70.7	0.000	0.558
	Evli	31	29.3	29	29.3		
Mesleki durumu	Çalışmıyor	74	69.8	65	65.6	2.439	0.295
	Çalışıyor	28	26.4	29	29.3		
	Emekli	4	3.7	5	5.1		
Alkol ve madde kullanım öyküsü	Yok	76	71.6	58	58.5	9.451	0.026*
	Alkol	8	7.5	4	4.2		
	Madde	22	20.7	37	37.3		
Yatıştaki alkol ve madde kullanım bozukluğu eş tanısı	Yok	98	92.4	84	84.8	6,746	0.015*
	Alkol	5	4.7	2	2.0		
	Madde	3	2.8	13	13.1		
Yaş		38,07±13,383		38,23±14,862			0.933
Yatış süresi (gün)		37,48±27,257		36,42±23,834			0.769
Yatış sayısı		2,97±2,965		2,76±2,763			0.594

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

Her iki yılda da yatan hastaların çoğunluğunu şizofreni tanılı hastalar oluşturmakta idi (2012 yılında %40.5, 2018 yılında %39.4). Yıllar arasında yatış tanıları açısından farklılık ($p=0.709$) yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Yatış yılına göre hastaların tanıları.

Tanı	Yatış yılı			
	2012		2018	
	N	%	n	%
Şizofreni	43	40.5	39	39.4
Şizoafektif bozukluk	6	5.6	5	5.1
Psikotik bozukluk	11	10.3	18	18.2
Bipolar bozukluk	13	12.2	10	10.1
Major depresyon	12	11.2	11	11.1
Anksiyete bozukluğu	1	0.9	2	2.0
Adli gözlem	6	5.6	7	7.1
MKBP	6	5.6	2	2.0
Kişilik bozukluğu	3	2.8	0	0
Mental Retardasyon	2	1.9	2	2.0
Demans	1	0.9	1	1.0
AKBP	2	1.9	1	1.0
OKB	0	0	1	1.0
Total	106		99	

MKBP: Madde kullanımına bağlı psikoz, AKBP: Alkol kullanımına bağlı psikoz, OKB: Obsessif- Kompulsif Bozukluk

Hastaların yıllara göre kullandıkları madde tipi açısından anlamlı farklılık saptanamamakla birlikte ($p=0.151$), madde tiplerine bakıldığında 2012 yılına göre 2018 yılındaki çoklu madde kullananların oranının %46.6'dan %70.7'e yükseldiği, alkol kullananların %33.2'den %9.7 oranına gerilediği, %16,6 olan esrar kullanım oranının %17 olarak devam ettiği görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. 2012 ve 2018 yıllarındaki madde kullanan hastaların kullandıkları maddelerin tipleri.

Maddetipi	2012		2016	
	n	%	n	%
Esrar	5	16.6	7	17.0
Extacy	0	0	1	2.4
Biperiden	1	3.3	0	0
Uçucu madde	1	3.3	0	0
Kokain	1	3.3	0	0
Çoklu madde	14	46.6	29	70.7
Alkol	8	33.2	4	9.7
Toplam	30		41	

Tüm alkol-madde kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla oranda genç ($p=0.000$), bekar ($p=0.001$) ve işsiz ($p=0.025$) oldukları bulundu. Bununla birlikte alkol- madde kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre yatış sayısı ($p=0.651$) ve süresi ($p=0.696$) daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık anlamlı değildi (Tablo 4). Biperiden dışında başka ilaç kötüye kullanımı yoktu.

Tablo 4. Alkol ve madde kullanan ve kullanmayan hastaların sosyodemografik, klinik ve madde kullanımı ile ilgili verileri.

		Madde kullanım öyküsü			p
		Yok	Madde	Alkol	
Yaş		40.81	31.37	41.67	0.000
Yatış sayısı		2.76	2.98	3.50	0.651
Yatış süresi		36.86	37.14	37.42	0.996
Medeni durum	bekar	84	53	8	0.001
	evli	50	6	4	
Mesleki durum	çalışmıyor	82	48	9	0.025
	çalışıyor	39	11	3	
	emekli	13	0	0	

* $p<0.05$, ** $p<0.001$

Tartışma

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kapalı Erkek Kliniğinde yatarak tedavi gören tüm hastaların geriye dönük olarak yapılan dosya incelemeleri ile verilerine ulaşılmıştır. 2012 yılında yatan 106 hasta ile 2018 yılında yatan 99 hasta sosyodemografik veriler, alkol-madde kullanımı ve alkol-madde kullanım bozukluğu eşanı oranları açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grupları arasında yaş, mesleki durum ve medeni durum açısından farklılık gözlenmemekle beraber 2018 yılında yatan hastalarda yaşamlarının herhangi bir zamanında alkol-madde kullanım oranlarının ve sözkonusu yatıştaki alkol- madde kullanım bozukluğu eşanı oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla bu bir psikiyatri kliniğinde yıllar içerisinde madde kullanım bozukluğu açısından artış olup olmadığını araştıran ilk çalışmadır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda genel toplumda, öğrenciler arasında ve özel popülasyonlarda madde kullanım yaygınlığının arttığı gösterilmiştir (14-17). Bu sonuçlar madde kullanımının giderek yaygın bir toplumsal sorun haline geldiğini göstermektedir. Çalışmamızda da ağır psikiyatrik hastalığı olan bireylerde giderek artışın gösterilmesi dikkat çekicidir. Aynı zamanda bu anlamlı artışın 6 (altı) yıl kadar kısa bir süre içerisinde olmuş olması, sorunun ne kadar hızlı ilerlediğini de göstermektedir.

Psikiyatrik hastalıklar ve madde kullanımı arasındaki ilişki oldukça karmaşık görünmektedir. Lehman ve arkadaşları (18) yaptıkları derlemede bu ilişkiyi, ikili tanı (dual diagnosis) ifadesi ile tanımlamışlar ve bunu dört madde halinde açıklamışlardır:

- Psikiyatrik hastalığı olan kişiler, sonrasında madde kullanmaya başlamış olabilirler (primary mental illness with substance abuse).
- Birincil madde kullanımının bir sonucu olarak psikiyatrik hastalık gelişmiş olabilir (substance abuse with psychiatric sequelae).
- Diğer taraftan, psikiyatrik bozukluklar ve madde kullanım bozuklukları birlikteliği rastlantısal da olabilir (dual primary diagnosis). İki hastalık birbirinin şiddetini artıracak biçimde etkileşebilir.
- Son olarak, psikiyatrik bozukluklarla madde kullanımının altında ortak etiyolojik neden bulunabilir (common etiology).

Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde (13, 19, 20), alkol ve madde kullanan hastaların kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla oranda genç, bekâr ve işsiz olduğu bulunmuştur. Madde kullanan hastaların yatış sayısının kullanmayanlara göre fazla olduğunu gösteren literatürdeki önceki çalışmalardan (20, 21) farklı olarak, çalışmamızda madde kullananlarla kullanmayanlar arasında yatış sayısı ve süresi açısından fark bulunmamıştır. Bu durum kliniğimize yatan ve alkol-madde kullanmayan diğer hastaların da, çoğunlukla kronik seyir gösteren ve sık yatış gerektiren şizofreni ve bipolar bozukluk tanımlı hastalar olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kullanılan en sık maddeyi araştırdığımızda, 2012 yılında da 2018 yılında da çoklu madde kullanımının en yaygın kullanım şekli olduğunu bulduk. Çalışmamızda yıllar içerisinde çoklu madde kullanımının anlamlı olarak arttığını, alkol kullanımının ise anlamlı ölçüde azaldığını gözlemledik. Bu durum hem psikiyatrik hastalar hem de toplum açısından tehlikeli bir durumun habercisi olabilir. Çünkü, belirli bir süre boyunca birden fazla madde tüketmek ile tanımlanan çoklu madde kullanımı, psikiyatrik, tıbbi ve bilişsel problemler, riskli davranışlar, zayıf tedavi uyumu ve sonuçları ile ilişkilidir (22).

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, retrospektif olması nedeniyle madde kullanım öykülerinin hasta ve yakınlarının ifadelerine göre alınmış olmasıdır. Veri kayıt sistemindeki yetersizlik nedeni ile daha geniş aralıktaki yıllar arasında bir karşılaştırma yapılamamış olması da başka bir kısıtlılıktır.

Bir psikiyatri kliniğinde yatan hastalar diğer tedavi ortamlarında tanı konulan hastalardan daha ciddi zihinsel hastalık ve güvenlik risklerine sahiptir (23). Bu hastalar, madde kullanım bozukluğu olduğunun farkında olmayabilir veya kabul etmiyor olabilirler. Hastaların psikiyatrik problemlerini sıklıkla birincil olarak görmelerini ve madde kullanım problemlerini inkar etmelerini göz önünde bulundurmak gereklidir.

Yatan psikiyatri hastalarındaki bu madde kullanımındaki artış, bu hastalarda madde kullanımı modellerinin sonuçlarını daha iyi anlama ihtiyacını vurgulamaktadır. Psikiyatrik hastalıkla madde kullanımı arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için risk gruplarında düzenlenmiş ileriye dönük/uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağlık hizmetlerinin klinik yönetim, eğitim ve halk sağlığı boyutları anlamında bu soruna kapsamlı bir yaklaşımı gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Regier DA, Farmer ME, Rae DS ve ark. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 1990;264:2511-8.
2. Wittchen H-U, Perkonig A, Reed V. Comorbidity of mental disorders and substance use disorders. Eur Addict Res 1996;2:36-47.
3. Degenhardt L, Hall W. The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: Findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. Psychol Med 2001;31:659-68.
4. Kavanagh DJ, Waghorn G, Jenner L ve ark. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: Multivariate analyses from an epidemiological sample. Schizophr Res 2004;66:115-24.
5. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA ve ark. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. Arch Gen Psychiatry 2004;61:807-16.
6. Ostergaard MLD, Nordentoft M, Hjorthøj C. [Associations between substance use disorders and suicide or suicide attempts in people with mental illness: a Danish nation-wide, prospective, register-based study of patients diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, unipolar depression or personality disorder.](#) Addiction. 2017;112(7):1250-1259.
7. Jegede O, Ojo O, Ahmed S ve ark. Tobacco and Substance Use among Psychiatric Inpatients in a Community Hospital: Cessation Counseling, Correlates, and Patterns of Use. J Addict 2018;18:7919704.
8. Dixon L, Haas G, Weiden PJ, Sweeney J, Frances AJ. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. Am J Psychiatry 1991; 148:224-230.
9. Bizzarri JV, Rucci P, Sbrana A ve ark. Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. Psychiatry Res 2009; 30; 165:88-95.
10. Helseth V, Lykke-Enger T, Johnsen J, Waal H. Substance use disorders among psychotic patients admitted to inpatient psychiatric care. Nord J Psychiatry 2009; 63:72-77.
11. Dharmawardene V, Menkes D. Substance use disorders in New Zealand adults with severe mental illness: descriptive study of an acute inpatient population. Australasian Psychiatry 2015; 23(3): 236– 240
12. Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C ve ark. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. Br J Psychiatry 1999; 174:150–153.
13. Bonsack C, Camus D, Kaufmann N ve ark. Prevalence of substance use in a Swiss psychiatric hospital: interview reports and urine screening. Addict Behav 2006; 31:1252-1258.
14. Ögel K, Tamar D, Evren C, Çakmak D. Lise gençleri arasında sigara, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. Turk Psikiyatri Derg 2001;12: 47-52.
15. Ögel K, Çorapçıoğlu A, Sır A ve ark. Dokuz ilde ilk ve ortaöğretim öğrencilerinde tütün, alkol ve madde kullanım yaygınlığı. Turk Psikiyatri Derg 2004; 15: 112-118.
16. Ögel K, Uguz Ş, Sır A ve ark. Türkiye’de ilköğretim ve ortaöğretim gençliği arasında esrar kullanım yaygınlığı. Bağımlılık Dergisi 2003; 4: 15– 19.
17. Ögel K, Çorapçıoğlu A, Tot Ş ve ark. Türkiye ’de ortaöğretim gençliği arasında ecstasy kullanımı. Bağımlılık Dergisi 2003;4: 67-71.
18. Lehman AF, Myers CP, Corty E, Thompson JW. Prevalence and patterns of “dual diagnosis” among psychiatric inpatients. Compr Psychiatry 1994; 35:106–112.
19. Lehman AF, Myers CP, Corty EC. Assessment and classification of patients with psychiatric and substance abuse syndromes. Psychiatr Serv 2000; 51:1119–1125.
20. Güleç MY, Elbay RY, Şayakçı S, Meteris H, Hariri AG, Tezcan AE. Yatan Psikiyatri Hastalarında Madde Kullanımı ve Hastalıklara Göre Dağılımı: Retrospektif Bir Çalışma. Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi 2010;23:166-173
21. Brady K, Casto S, Lydiard RB, Malcolm R, Arana G. Substance abuse in an inpatient psychiatric sample. Am J Drug Alcohol Abuse 1991; 17:389-397.
22. Connor JP, Gullo MJ, White A, Kelly AB. Polysubstance use: diagnostic challenges, patterns of use and health. Curr Opin Psychiatry 2014; 27: 269–275.
23. Kedia S, Sell MA, Relyea G. Mono- versus polydrug abuse patterns among publicly funded clients. Subst Abuse Treat Prev Policy 2007;2: 33.

Kolorektal Dışı Gastrointestinal Kanser Hastalarında Farklı Prediktif Skorlama Sistemlerin Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Reliability of Different Predictive Scoring Systems in Non-Colorectal Gastrointestinal Cancer Patients

Adnan KUVVETLİ*0000-0002-0725-6629

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Öz

Amaç: Protein enerji malnütrisiyonu sık görülen bir problemdir. Amacımız, kolorektal dışı gastrointestinal kanserli hastalarda malnütrisiyonun sıklık ve derecesini incelemek ve skorlama sistemlerin mevcut koşullardaki performansını değerlendirmek olmuştur.

Gereç ve Yöntem: Akut fizyoloji ve kronik hastalık değerlendirilmesi-II, Mortalite olasılığı modelleri II, Subjektif Global Değerlendirme, Charlson komorbidite indeksi gibi skorlama sistemleri bu amaçla kullanılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmamızda Kolorektal kanser dışı gastrointestinal kanser hastalarında başvuru anındaki artmış nütrisyonel risk yüksek mortalite ile ilişkili bulduk. İlk 30 günlük hastane içi mortaliteler veya tüm mortalitelerde karşılaştırıldığında Subjektif Global Değerlendirme ve Charlson komorbidite skorlarının mortalite gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit ettik.

Sonuç: Tarama testlerinin sonuçlarının uyumluluğundan çok hastanın farklı testlerle değerlendirilip mortalite öngörüsünde ortak bir kanaat oluşturmamız gerektiği ile ilgili fikirler vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal malignansiler, skorlama sistemleri, güvenilirlik

Abstract

Aim: Protein energy malnutrition is a common problem. In this study we aimed to examine the frequency and degree of malnutrition among the patients with gastrointestinal malignancies excluding colorectal malignancies and evaluate the performance of scoring systems under current conditions

Material and Method: Acute physiology and chronic health evaluation II, Mortality probability models II, Subjective Global Assessment, Charlson comorbidity scoring systems have been used for this purpose.

Results: In this study, we examined that increased nutritional risk at the time of admission was associated with higher mortality among the patients with gastrointestinal malignancies excluding colorectal malignancies .We found that the Subjective Global Assessment, Charlson comorbidity scoring systems were significantly higher for the patients who developed mortality in the first 30 days in-hospital mortality or in all mortality rates.

Conclusion: The results of the screening tests should be evaluated with different scoring systems of the patients rather than the compatibility of the results and this give ideas about the need to establish a common opinion in the prediction of mortality.

Key-words: Gastrointestinal malignancies, scoring systems, reliability

Yazışma Adresi: Adnan KUVVETLİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta: adnankuvvetli@hotmail.com

Geliş Tarihi: 12/12/2019

Kabul Tarihi: 29/01/2020

Giriş

Protein enerji malnütrisyonu hastane yatışı yapılmış hastalarda %35-65 arası sık görülen bir problemdir(1). Bu çalışmanın amacı kolorektal dışı gastrointestinal kanserli hastalarda malnütrisyondaki performansını incelemek ve skorlama sistemlerinin mevcut koşullardaki performansını değerlendirmek olmuştur gözlemek olmuştur. Hastane yatışı yapılmış olan hastaların nutrisyonel durumunu belirlemede birçok yöntem mevcuttur(2). Altın standart bir yöntem olmamakla beraber bu çalışmada biz Acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), Charlson komorbidite ve Mortality probability models II (MPM II) ,Subjektif global değerlendirme (SGD) ve Nutritional risk screening 2002 (NRS-2002) gibi skorlama sistemlerinde kolorektal dışı gastrointestinal kanserli hastalarda klinik sonuçlarını değerlendirmedeki etkisini belirlemeyi ve bu özel grupta sürekli kullanımının uygun olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

Amaç

APACHE II, Charlson komorbidite ve MPM II skorlama sistemleri sık kullanılan mortalite öngörü modelleridir.SGD ve Nutritional risk screening 2002 (NRS-2002) skorları nutrisyonel riskin taranması için önerilmektedir.

Bu çalışmada farklı prognostik modellerin etkinliğini değerlendirmek ve kolorektal dışı kanser hastalarında mortalite öngörüsü için güvenilirliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlandı (Toplantı sayısı:30, Karar No: 405).Yaş, cinsiyet, kilo kaybı (%), Vücut Kitle İndeksi (VKİ) gibi demografik özelliklere bakılmış olan 107 kolorektal dışı gastrointestinal malignite tanılı hastaya yatışları sırasında SGD, NRS2002, APACHE II, Charlson komorbidite ve MPMII skorları retrospektif olarak bakıldı. Hastane içi ve taburculuk sonrası ilk 30 günlük mortalite ve ilk 6 aylık hastane içi ve dışı mortaliteler belirlendi. Mortalite gelişen ve gelişmeyen gruplarda skorlama sistemleri karşılaştırıldı. Skorlama sistemlerinin mortalite öngörü güçleri kalibrasyon özellikleri ile Reciever Operator Characteristics (ROC) eğrileri çizilerek değerlendirildi.

Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Cinsiyet, mortalite gibi kategorik değişkenler sayı (n) olarak özetlenmiştir. Sürekli değişken olan yaş, VKİ, hastanede yatış süresi, Skorlama sistemlerine ait skorlar gibi değişkenler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ise ortalama±standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerde normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilks normallik testi ile kontrol edilmiş ve dağılım tipine göre testler seçilmiştir. Üç grup olan beslenme düzeylerinde normal dağılıma sahip değişkenler için Tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma testi olarak Bonferroni testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Kruskal Wallis testi ve çoklu karşılaştırma olarak Dunn's test kullanılmıştır.

Mortalite var – yok gibi 2 grup olan durumlarda normal dağılım varsayımı sağlandığında bağımsız gruplarda t testi, sağlanmadığında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiyi incelerken dağılıma göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin değerlendirilirken Ki-kare testi uygulanmıştır. Mortalite öngörü güçleri açısından skorlar incelenirken ROC eğrisi kullanılmış ve Eğri altında kalan alan (AUC) sunulmuştur(3).

Bulgular

Yaş ortalaması ve Kadın/Erkek oranları gruplarda benzerdir. Kilo kaybı yüzdesi beslenme düzeyine göre değişmektedir ve bu beklenen bir durumdur. Kötü beslenme durumuna sahip hastalarda kilo kaybı yüzdesi diğer gruplara göre daha fazladır. Bu kayıp yüzdesine bağlı olarak VKİ ve kilo değerlerinin beslenme bozukluğu olan grupta daha düşük olduğu gözlenmiştir. MPM II skoru dışında tüm skorlar beslenme düzeyine göre değişmektedir (**Tablo 1**). İlk 30 gün içinde hastanede yatış sırasında ölenlerin oranı incelenmiştir ve beslenme düzeyi kötüleştikçe mortalite oranı artmaktadır (p=0.020). Benzer şekilde ilk 30gün boyunca hem hastane, hem taburculuk sonrasında hastane dışında ölenlerin oranı incelenmiştir ve beslenme düzeyi kötüleştikçe mortalite oranı artmaktadır (p=0.017). Altı aylık süreçte ise her iki durumda da (ilk 30 gün içinde hastanede yatış sırasında ölenlerin oranı ve ilk 30 gün boyunca hem hastane, hem taburculuk sonrasında hastane dışında ölenlerin oranı) beslenme durumunun mortalite oranını etkilemediği görülmüştür (**Tablo1**).

Tablo1.Beslenme düzeyine göre demografik özellikler ve skorlar (Ortalama±S.Sapma ;Sayı)

	İyi beslenmiş	Orta düzeyde beslenme durumunda	Kötü beslenme durumunda	p
Yaş	57,8±12,8	63,6±12,7	65,2±11,3	0,059
Cinsiyet (E/K)	19/6	22/22	26/12	0,065
Kilo kaybı (%)	8,4±4,6	8,1±3,7	13,0±6,1***	<0,001
Boy	169,3±6,2	166,8±7,3	166,5±6,9	0,678
Kilo	70,2±14,7	67,4±12,2	57,4±9,4***	<0,001
VKİ	24,2±4,5	24,8±4,7	21,1±3,1***	<0,001
NRS 2002	3,6±0,6	3,6±0,9	4,2±1,0***	0,009
APACHE II	17,0±2,9	20,2±3,8*	18,0±4,6**	0,003
APACHE ölüm beklentisi	26,7±9,9	34,4±11,2*	28,0±11,5	0,006
Charlson	4,0±1,5	5,4±1,8*	4,8±1,7	0,004
Charlson sağkalım beklentisi	52,8±29,0	25,2±28,5*	36,9±30,7	0,001
MPM II	17,6±8,4	23,9±11,5	23,0±11,7	0,068
Mortalite hastanede 30 gün (yok/var)	23/2	35/9	23/14*	0,020
Mortalite hastanede 6 ay (yok/var)	25/0	40/4	35/2	0,371
Mortalite hastane içi ve dışı 30 gün (yok/var)	22/3	31/13	20/17*	0,017
Mortalite hastane içi ve dışı (yok/var)	25/0	37/7	31/6	0,077

*p<0,05 iyi beslenme ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir
**p<0,05 orta düzeyde beslenme ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir

* $p < 0,05$ iyi beslenme ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir

** $p < 0,05$ orta düzeyde beslenme ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir

Subjektif Global değerlendirme skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar sunulmuştur. SGD skoru ile kilo, VKİ arasında zayıf negatif ilişki bulunurken, SGD skoru ile kilo kaybı yüzdesi, yaş ve NRS2002 arasında zayıf pozitif ilişkide rastlanmıştır. SGD ve NRS-2002 arasında korelasyon mevcuttur .

(Korelasyon katsayısı: 0.26, $P=0.008$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Subjektif Global değerlendirme ile değişkenler arasında korelasyon

	SGD*
Yaş	0,19(0,045)
Kilo kaybı (%)	0,38(<0,001)
Boy	-0,11(0,463)
Kilo	-0,39(<0,001)
VKİ	-0,32(0,001)
NRS 2002	0,26(0,008)
APACHE II	0,11(0,243)
APACHE Mortalite Beklentisi(APACHEBEKL)	0,01(0,890)
Charlson	0,13(0,182)
Charlson Sağkalım Beklentisi(Charlson BEKL)	-0,13(0,180)
MPM II	0,15(0,119)

* $r(p)$; Tabloda ilişki sunulurken sırasıyla korelasyon katsayısı ve p değeri verilmiştir.

Skorlama sistemleri Mortalite Durumuna göre değerlendirilmiştir. SGD ve Charlson komorbidite, skorlarında mortalite olan grupta değerler daha yüksek olarak bulunurken, Charlson komorbidite sağkalım beklentisi ise mortalite olan grupta daha düşük bulunmuştur. Bu farklılıklar sadece ilk 30 gün içinde hastanede yatış sırasında ölenlerde veya ilk 30 gün boyunca hem hastane, hem taburculuk sonrasında hastane dışında ölenlerde geçerlidir. Altıncı ayda mortalite olan ve mortalite olmayan gruplarda hiçbir skor farklılık göstermemiştir (**Tablo3**). İlk 30 günlük hastane içi mortaliteler karşılaştırıldığında SGD ve Charlson komorbidite skorlarının mortalite gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$).

İlk 30 gün hastane içi ya da taburculuk sonrası ölenler karşılaştırıldığında SGD ve Charlson komorbidite skorlarının mortalite gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer skorlama sistemleri için mortalite gelişen ya da gelişmeyen gruplar arasında fark yoktur. Altıncı ayda mortalite olan ve mortalite olmayan gruplarda hiçbir skor farklılık göstermemiştir (**Tablo 3**).

Tablo 3. Skorlama sistemlerinin Mortalite Durumuna göre karşılaştırılması

	Hastane içi 30 gün		Hastane dışı 6 ay		Hastane içi ve dışı 30 gün		Hastane içi ve dışı 6 ay	
	Mortalite (-)	Mortalite (+)	Mortalite (-)	Mortalite (+)	Mortalite (-)	Mortalite (+)	Mortalite (-)	Mortalite (+)
SGD	2,0±0,8	2,5±0,7*	2,1±0,8	2,3±0,5	2,0±0,8	2,4±0,7*	2,1±0,8	2,5±0,5
NRS2002	3,7±0,8	4,1±1,0	3,9±0,9	3,5±0,8	3,7±0,8	4,1±1,0	3,8±0,9	3,7±0,8
APACHE II	19,0±3,6	18,0±5,5	18,8±4,0	17,8±6,5	18,7±3,6	18,7±5,1	18,8±4,1	18,4±4,3
APACHE II Mortalite Beklentisi	30,9±10,1	29,0±15,3	30,5±11,5	29,7±12,9	30,2±9,9	31,0±14,7	30,9±11,7	27,3±10,4
Charlson	4,7±1,8	5,7±1,7*	4,9±1,8	4,5±1,0	4,6±1,7	5,6±1,8*	4,9±1,8	4,7±1,2
Charlson Sağkalım Beklentisi	40,0±29,9	19,8±30,1*	35,2±31,3	37,8±27,7	40,4±30,0	24,0±30,6*	36,0±31,4	31,2±28,4
MPMII	21,9±10,6	23,2±13,0	22,2±11,2	22,1±11,6	21,3±10,3	24,0±12,9	22,0±11,5	23,8±9,1

* $p < 0,05$; mortalite (+) ve mortalite (-) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Mortalite öngörü güçleri açısından skorlar incelendiğinde SGD, Charlson komorbidite ve Charlson komorbidite Sağkalım Beklentisi skorlarında eğri altında kalan alanların 0,5'den farklı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$) fakat genel olarak bu testlerde AUC < 0.70 olduğundan ayırt edicilik söz konusu değildir. Yalnızca Charlson komorbidite Sağkalım beklentisi testinin AUC değeri 0,70 olduğundan bu test kabul edilebilir düzeydedir. İlk 30 gün içinde Hastanede yatış sırasında ölenleri ayırt etmede kullanılabilir fakat zayıf bir testtir (**Tablo 4**)

Tablo 4 : Skorlama sistemlerinin mortalite öngörü güçleri (ROC analizi)

	Mortalite							
	Hastane 30 gün		Hastane 6 ay		Hastane içi ve dışı 30 gün		Hastane içi ve dışı 6 ay	
	AUC	p	AUC	p	AUC	p	AUC	p
SGD	0,66	0,015	0,58	0,522	0,64	0,022	0,64	0,103
Charlson	0,69	0,004	0,55	0,675	0,69	0,002	0,51	0,952
Charlson Sağkalım Beklentisi	0,70	0,003	0,55	0,675	0,69	0,002	0,51	0,952
NRS 2002	0,61	0,107	0,62	0,337	0,57	0,247	0,54	0,659
APACHE II	0,53	0,650	0,52	0,893	0,52	0,711	0,52	0,853
APACHE II Mortalite Beklentisi	0,55	0,503	0,51	0,943	0,52	0,749	0,58	0,383
MPMII	0,54	0,541	0,51	0,921	0,60	0,143	0,57	0,440

AUC: Eğri altında kalan alan

Sonuçta, kolorektal kanser dışı gastrointestinal kanser hastalarında başvuru anındaki artmış nütrisyonel risk yüksek mortalite ile ilişkilidir. Değerlendirilen prediktif skorlama sistemlerinin hiçbirisi mortalite ve yatış süresi tahmininde güvenle kullanılacak kadar yüksek performans göstermemiştir.

Tartışma

Ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin değerlendirilebilmesi açısından hastaların malnütrisyon durumunun takibi oldukça önemli bir parametredir(4,5,6). Global Araştırma-1987 tekniği, hastaları subjektif olarak elde edilen öykü ve fiziksel muayeneden elde edilen bulgulara dayalı olarak sınıflamaktadır (7).Bu test daha çok onkolojik gastrointestinal hastalar için geliştirilmiştir bir tarama testidir. Kolay uygulanabilir, iyi dökümlenmiş ve malnütrisyonu derecelendirmek mümkündür. Birçok çalışmada da gastrointestinal kanserler gibi birçokkanser çeşidinin 50 yaş sonrası daha sık görüldüğü gösterilmiştir (8,9) . Bizim çalışmamızda da iyi beslenmişlerde yaş ortalaması 57,8±12,8,orta malnütrisyonlular da 63,6±12,7 aşırı malnütrisyonlularda 65,2±11,3 idi.

Literatürde SGA skorları arttıkça NRS skorları da istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır (r=0.786 ve p=<0.001)(10). Bizim çalışmamızda da SGD ve NRS-2002 arasında korelasyon mevcuttur.Ancak bizim çalışmamız sadece kolorektal dışı gastrointestinal kanserli hastalar üzerinde uygulanmış olduğu için ayrı bir öneme sahiptir ve literatürle farklı bazı sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Bunlar ilk 30 günlük hastane içi mortaliteler veya tüm mortalitelerde karşılaştırıldığında SGD ve Charlson komorbitide skorlarının mortalite gelişenlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmasına rağmen diğer skorlamaların aynı başarıyı gösterememesi, altıncı ayda mortalite olan ve mortalite olmayan gruplarda hiçbir skor farklılık göstermemesidir. Sadece Charlson komorbitide skoru için AUC değeri **0.70** ile mortalite öngörü gücü kabul edilebilir bulunmuştur. Bu nedenle tarama testlerinin sonuçlarının uyumluluğundan çok hastanın farklı testlerle değerlendirilip mortalite öngörüsünde ortak bir kanaat oluşturmamız gerektiği ile ilgili fikirler vermektedir.

REFERANSLAR

1. Omran ML, Morley JE. [Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools](#). Nutrition. 2000 Jan;16(1):50-63. Review.
2. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E. [Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized patients](#). Nutrition. 2004 May;20(5):428-32.
3. Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression* (Vol. 398). John Wiley & Sons.
4. Lim S.L., Ong K.C.B., Chan Y.H., Loke W.C., Ferguson M., Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. Clin. Nutr. 2012;31:345–350. doi: 10.1016/j.clnu.2011.11.001. [\[PubMed\]](#) [\[Cross Ref\]](#)
5. Allard J.P., Keller H., Jeejeebhoy K.N., Laporte M., Duerksen D.R., Gramlich L., Payette H., Bernier P., Vesnaver E., Davidson B., Teterina A., Lou W. Malnutrition at hospital admission: contributors and effect on length of stay: A prospective cohort study from the Canadian Malnutrition Task Force. J. Parenter. Enter. Nutr. 2016;40:487–497. doi: 10.1177/0148607114567902.
6. Agarwal E., Ferguson M., Banks M., Bauer J., Capra S., Isenring E. Malnutrition and poor food intake are associated with prolonged length of hospital stay, frequent readmissions, and greater in-hospital mortality: Results from the Nutrition Care Day survey 2010. Clin. Nutr. 2013;32:737–745. doi: 10.1016/j.clnu.2012.11.021.
7. Mondello, P., Mian, M., Aloisi, C., Famà, F., Mondello, S., Pitini, V. (2014) Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options. Nutrition and Cancer, 1-15.
8. Gürsoy, Ş., Er, Ö., Canöz, Ö., Güven, M., Başkol, M., Güven, K. ve diğerleri. (2003) Kayseri ve yöresinde kolon kanserlerinin özellikleri. Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2(2), 60-63.
9. Shaib, Y.H., Rabaa, E., Qaseem, T. (2002) The site distribution and characteristics of colorectal adenomas in Hispanics: a comparative study. The American Journal of Gastroenterology, 97(8), 2100-2102
10. Ryu, S.W., Kim, I.H. (2010) Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. World Journal of Gastroenterology, 16(26), 3310

Orbital İnvazyon Gösteren Sinonazal Tümörler

Sinonasal Tumors With Orbital Invasion

Meryem ALTIN EKİN*0000-0002-0395-7700

Şeyda KARADENİZ UĞURLU*0000-0002-4057-3984

Yusuf Ziya GÜVEN*0000-0002-4520-0343

Seçil ARSLANOĞLU**0000-0003-4980-3181

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

**İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Kliniği

Yazışma Adresi: Meryem ALTIN EKİN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve

Araştırma Hastanesi

Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir

e-mail: meryemekin@hotmail.com

Öz

Amaç: Orbital invazyonu olan sinonazal tümörlü hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve eşlik eden faktörlerin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimize sinonazal tümör nedeniyle refere edilen hastalardan orbital invazyonu bulunanlar retrospektif olarak incelendi. Hastalar ile ilgili yaş, cinsiyet, etkilenen göz, tümörün lokalizasyonu, tümörün neden olduğu bulgu ve semptomlar, uygulanan cerrahi yöntem, operasyon öncesi ve sonrası alınan tedaviler, tümörün histopatolojik sonucu, tümör rekürrensi, mortalite oranı ve takip süresi değerlendirildi.

Bulgular: Orbital invazyon gösteren sinonazal tümörlerin en sık meydana geldiği bölge maksiller sinüsti (%35.1). Sinonazal tümörler arasında en çok tanı alanlar ise skuamoz hücreli karsinom (%29.7) ve undiferansiye sinonazal karsinomdu (%24.3). Orbita tabanı %40.5 ile en sık invazyon olan bölgeydi. En çok saptanan orbital semptomlar proptozis (%37.8) ve göz hareketlerinde kısıtlılık (%32.4). Hastaların %10.8'ine palyatif, %89.2'sine ise küratif tedavi uygulandı. Küratif tedavi alan hastaların %62.2'sine cerrahi eksizyon, %27'sine ise cerrahi dışı tedavi uygulandı.

Sonuçlar: Sinonazal tümörü olan hastalar oftalmolojik semptomları olmasa bile orbital invazyon açısından değerlendirilmelidir. Orbital invazyonu olan sinonazal tümörlerde sağkalımı artırmak amacıyla adjuvan tedavilerle birlikte cerrahi eksizyon uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi; orbita; orbital invazyon; proptozis; radyoterapi; sinonazal tümör

Abstract

Objective: To evaluate clinical characteristics of patients with sinonasal tumors invading to orbit and also to identify associated factors.

Materials and Methods: Patients with sinonasal tumors referred to our center due to orbital invasion were retrospectively investigated. The information regarding patients' age, gender, affected eye, tumor localization, signs and symptoms caused by the tumor, surgical method, pre- and post-operative medications, histopathologic report, tumor recurrence, mortality incidence and follow-up time were evaluated.

Results: Maxillary sinus was the most common site (35.1%) for orbital invasion in sinonasal tumors. Among sinonasal tumors, squamous cell carcinoma (29.7%) and undifferentiated sinonasal carcinoma (24.3%) were the most diagnosed tumors. Orbital floor was the most common site (40.5%) for the invasions. Most frequent orbital symptoms were proptosis (37.8%) and restriction in eye movements (32.4%). Palliative and curative treatments were performed in 10.8% and 89.2% of patients, respectively. Of the patients received curative treatment, 62.2% underwent surgical excision and %27 underwent non-surgical treatment.

Geliş Tarihi: 12/12/2019

Kabul Tarihi:08/01/2020

Conclusion: Patients with sinonasal tumors should be evaluated for orbital invasion even in the absence of ophthalmologic symptoms. Surgical excision can be performed with adjuvant treatments to increase survival in sinonasal tumors with orbital invasion.

Keywords: Chemotherapy; orbita; orbital invasion; proptosis; radiotherapy; sinonasal tumor

Giriş

Sinonazal tümörler, paranasal sinüsler ve nazal kaviteden köken alan ve orbital invazyon riski yüksek olan tümörlerdir. Orbital invazyonun oranı primer tümörün yerleşimine ve histopatolojisine bağlı olarak değişebilmektedir. Bazı çalışmalarda maksiller veya etmoid sinüs kaynaklı tümörlerin %80'e varan oranlarda orbitaya invazyon yaptığı belirtilmiştir (1-3).

Orbital invazyon sinonazal tümürlü hastalarda kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir. Etmoid malignansı olan 334 hasta ile yapılan uluslararası çok merkezli bir çalışmada orbital tutulumun 5 yıllık sağkalım oranını %78'den %44.4'e düşürdüğü bildirilmiştir (2). Diğer taraftan, sinonazal tümörü olan hastalarda orbita invazyonunu değerlendirmek oldukça güçtür. Hastaların sadece yarısında proptozis, diplopi, epifora ve kemozis gibi oftalmolojik semptomlar görülmesi nedeniyle bu bulguların yokluğu tümör invazyonunu dışlamamaktadır (3). Bununla birlikte, sinonazal tümörler lokal olarak destrüktif seyirli ve hızlı büyüme eğiliminde olduklarından tanı ve tedavinin erken planlanması önemlidir.

Sinonazal tümörlerde orbital invazyon varlığında hangi tedavi yönteminin etkili olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir (4). Sinonazal tümörlerde orbital invazyona neden olan etkenlerin belirlenmesi ve etkili tedavi seçenekleriyle prognozun geliştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bundan dolayı, bu çalışmadaki amacımız sinonazal tümörü olan hastalarda orbital invazyona eşlik eden faktörlerin belirlenmesidir.

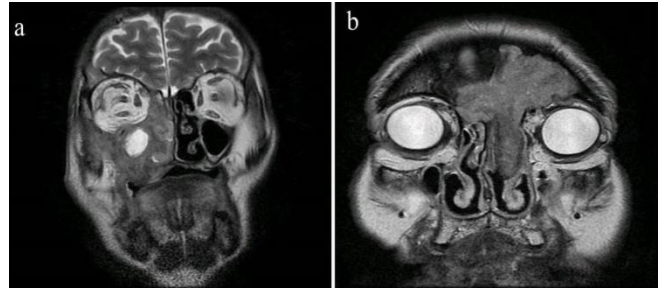
Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, Ocak 2010 ve Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimize sinonazal tümör nedeniyle refere edilen ve orbital invazyonu bulunan hastalar retrospektif olarak incelendi. Sinonazal tümörler nazal kaviteden veya paranasal sinüslerden köken alan tümörler olarak tanımlandı. Kurum etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yürütüldü. En az 6 ay düzenli takibe gelmeyen hastalar ve medikal kayıtları eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ile ilgili yaş, cinsiyet, etkilenen göz, kitlenin lokalizasyonu, kitlenin neden olduğu bulgu ve semptomlar, uygulanan cerrahi yöntem, operasyon öncesi ve sonrası alınan tedaviler, kitlenin histopatolojik sonucu, tümör rekürrensi, mortalite oranı ve takip süresi kayıt edildi.

Sinonazal tümörlere sekonder gelişen orbital semptomlar proptozis, göz hareketlerinde kısıtlılık, blefaroptozis, kemozis, görme kaybı, epifora, diplopi ve oftalmopleji şeklinde sınıflandırıldı.

Orbital kitlenin lokalizasyonunun belirlenmesi amacıyla hastaların daha önce çekilmiş oldukları orbital bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerinin sonuçları değerlendirildi (Şekil 1). Sinonazal tümörlerin orbitaya invazyon yaptığı bölgeler orbita tabanı, ekstrakonal yağ dokusu, periorbital yağ dokusu, ekstraoküler kas, orbital apeks ve nazolakrimal kanal şeklinde kategorilere ayrıldı.



Şekil 1. (a) Maksiller sinüs kaynaklı sinonazal tümörün ekstrakonal yağ dokusuna olan invazyonunu gösteren koronal manyetik rezonans incelemesi. (b) Frontal sinüs kaynaklı sinonazal tümörün orbita tavanına olan invazyonunu gösteren koronal manyetik rezonans incelemesi.

İstatistiksel analizler için SPSS version 20.0 (Statistics Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirtildi.

Bulgular

Çalışmaya 22'si kadın, 15'i erkek toplam 37 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Hastaların ortalama yaşı 60.4 ± 21.5 yıldır. Ortalama 26.4 ± 10.9 ay takip edilen hastaların 19'unda (%51.3) rekürrens gelişirken mortalite oranı %37.8 ($n=14$) olarak bulundu. Tablo 2'de orbital invazyon gösteren sinonazal tümörlerin primer lokalizasyonları ve histopatolojik tanıları sunulmuştur. Orbital invazyon gösteren sinonazal tümörlerin en sık meydana geldiği bölge maksiller sinüs (%35.1) ve frontal sinüstü (%24.3). Diğer primer lokalizasyonlar nazal kavite (%16.2), sert damak (%10.8), etmoid sinüs (%10.8) ve sfenoid sinüs (%2.7) olarak gerçekleşmişti. Sinonazal tümörler arasında en çok tanı alanlar ise skuamöz hücreli karsinom (%29.7) ve undiferansiye sinonazal karsinomdu (%24.3). Diğer histopatolojik tanımlar embriyonel rabdomyosarkom (%10.8), fibroosseo displazi (%8.1), Schneiderian papillom (inverted) (%8.1), malign melanom (%5.4), lenfoma (%5.4), adenoid kistik karsinom (%2.7), adenokarsinom (%2.7) ve fibrosarkomdu (%2.7).

Tablo 1. Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri.

Hasta sayısı	37
Cinsiyet	
Kadın	22
Erkek	15
Yaş (yıl)	60.4±21.5
Sağ/sol orbita	20/17
Tümör rekürrensi	19 (%51.3)
Mortalite	14 (%37.8)
Takip süresi (ay)	26.4±10.9

Tablo 2. Orbital invazyon gösteren sinonazal tümörlerin primer lokalizasyonları ve histopatolojik tanıları.

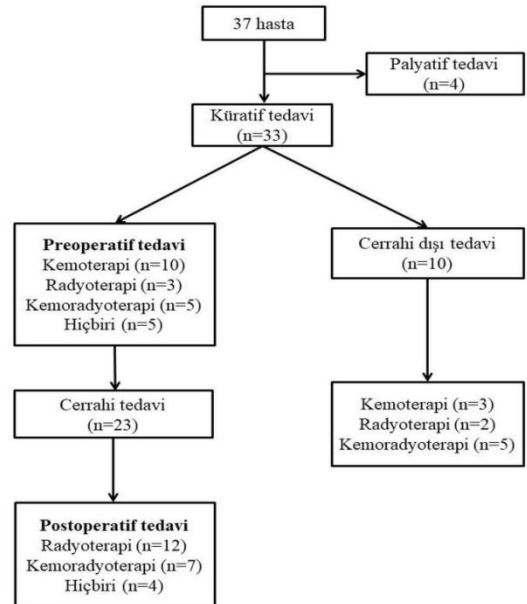
Primer lokalizasyon	n	%
Maksiller sinüs	13	35.1
Frontal sinüs	9	24.3
Nazal kavite	6	16.2
Sert damak	4	10.8
Etmoid sinüs	4	10.8
Sfenoid sinüs	1	2.7
Histopatolojik Tanı		
Skuamoz hücreli karsinom	11	29.7
Undiferansiye sinonazal karsinom	9	24.3
Embriyonel rabdomyosarkom	4	10.8
Fibroosseöz displazi	3	8.1
Schneiderian papillom (inverted)	3	8.1
Malign melanom	2	5.4
Lenfoma	2	5.4
Adenoid kistik karsinom	1	2.7
Adenokarsinom	1	2.7
Fibrosarkom	1	2.7

Tablo 3’de sinonazal tümörlerin orbital invazyon bölgeleri ve semptomları gösterilmiştir. Buna göre en sık invazyon olan orbita bölgesi orbita tabanı (%40.5) ve ekstrakonal yağ dokusuydu (%37.8). Bunların yanında, periorbital yağ dokusu (%29.7), ekstraoküler kas (%21.6), orbital apeks (%16.2) ve nazolakrimal kanal (%8.1) diğer invazyon gözlenen bölgelerdi. En sık saptanan orbital semptomlar proptozis (%37.8) ve göz hareketlerinde kısıtlılıktı (%32.4). Diğer semptomlar ise blefaroptozis (%21.6), kemozis (%18.9), görme kaybı (%13.5), epifora (%8.1), diplopi (%5.4) ve oftalmoplejiydi (%5.4).

Tablo 3. Sinonazal tümörlerin orbital invazyon bölgeleri ve semptomları

Orbital invazyon bölgeleri	n	%
Orbita tabanı	15	40.5
Ekstrakonal yağ dokusu	14	37.8
Periorbital yağ dokusu	11	29.7
Ekstraoküler kas	8	21.6
Orbital apeks	6	16.2
Nazolakrimal kanal	3	8.1
Birden fazla invazyon	20	54.1
Orbital semptomlar		
Proptozis	14	37.8
Göz hareketlerinde kısıtlılık	12	32.4
Blefaroptozis	8	21.6
Kemozis	7	18.9
Görme kaybı	5	13.5
Epifora	3	8.1
Diplopi	2	5.4
Oftalmopleji	2	5.4
Birden fazla semptom	16	43.2

Tüm hastalara uygulanan tedavi yöntemleri Şekil 2’de sunulmuştur. Dört (%10.8) hastaya palyatif tedavi uygulanırken küratif tedaviye yönlendirilen 33 (%89.2) hastanın 10’una (%27) cerrahi dışı tedavi 23’üne (%62.2) cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Cerrahi tedavi öncesi 18 (%48.7) hastaya preoperatif, cerrahi tedavi sonrası ise 19 (%51.4) hastaya postoperatif adjuvan tedaviler verilmiştir.

**Şekil 2.** Hangi tedavi yöntemlerinin kullanıldığını gösteren akış şeması.

Tartışma

Çalışmamızda 9 yıllık süre boyunca orbital invazyonun eşlik ettiği sinonazal tümörlü hastaların klinik sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalarımızın ortalama yaşı 60.4±21.5 yıl ve kadın/erkek oranı 1.5'di. Lisan ve ark.'nın çalışmasında orbital invazyon gösteren sinonazal tümörü olan hastaların yaş ortalaması 54 yıldır (5). Bu farklılığa tümör tiplerinin neden olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca, Jorgensen ve ark. yumuşak doku, kemik, kırıldak ve nöroendokrin tümörlerinin epitel kökenli tümörlere göre daha genç yaşta izlendiklerini belirtmişlerdir (6). Cinsiyet açısından farklı çalışmalarda farklı oranlar bildirilmesine rağmen çoğu çalışmada kadın popülasyonunun %80'lere ulaştığını söyleyebiliriz (1,6). Erkek dominansının olduğu popülasyonlarda ise etken olarak sigara gibi çevresel faktörleri sayabiliriz.

Bu çalışmada sinonazal tümörlerin orbital invazyona neden olan en sık lokalizasyonu maksiller ve frontal sinüsdü. Muscatello ve ark. etmoidal sinüs kanserlerinin %60-80'ninin, maksiller sinüs kanserlerinin ise %30-50'sinin orbita duvarında erozyona neden olduğunu bulmuşlardır (7). Orbital invazyon direkt kemiğe makroskopik erozyon şeklinde olabileceği gibi vasküler veya nöral yolların yardımıyla mikroskopik olarak da gerçekleşebilir (7). Bizim hastalarımızda, sinonazal tümörler arasında en sık orbital invazyonla birlikte olan histopatolojik tip skuamöz hücreli karsinomdu (%29.7). Undiferansiye sinonazal karsinom (%24.3) da en sık etiyolojik nedenlerden biriydi. Bulgularımıza benzer şekilde, Qazi ve ark. orbital tutulumu neden olan tüm sinonazal hastalıkları inceledikleri çalışmalarında skuamöz hücreli karsinomun en yaygın tümöral kitle olduğunu göstermişlerdir (8). Buna karşın, 2017 yılında yayımlanan bir meta-analizde de menenjiomlar %66 ile en sık orbital invazyon yapan sinonazal tümörlerdi (6). Çalışmamızda adenokarsinom (%2.7), adenoid kistik karsinom (%2.7) ve fibrosarkom (%2.7) orbital invazyona neden olan en nadir tümörler olarak bulundu. Sinonazal tümörler orbitaya birçok farklı yolla invazyon yapabilirler. Bu çalışmada en sık orbital invazyon şekli orbita tabanına (%40.5) ve ekstrakonal yağ dokusuna (%37.8) gerçekleşmişti. Bunun nedeni etmoid kemiğin orbitanın medyal duvarını oluşturan lamina papirasea bölgesinin ince olmasıdır. Diğer orbital invazyon yolları arasında optik kanal, nazolakrimal kanal ve orbital fissürler bildirilmiştir (9).

Çalışmamızda orbital tutulum gösteren sinonazal karsinomların semptomları arasında en sık görülen protozis (%37.8) ile birlikte göz hareketlerinde kısıtlılık (%32.4). Literatürde proptozisin orbital invazyonlu tümörlerdeki en sık semptom ve en objektif bulgu olduğu görülmektedir (1,4,6,8,10). Venugopal ve ark. proptozis gelişen hastaların etiyolojilerini inceledikleri çalışmalarında proptozise %27.3 ile en fazla sinonazal malignansilerin neden olduğunu bildirmişlerdir (11). Buna karşın, farklı histolojik tümör tiplerinde farklı oftalmolojik semptomlar da ortaya çıkabilmektedir. Kemik, kırıldak ve yumuşak doku kaynaklı sinonazal tümörler sıklıkla proptozis ve göz motilitesinde azalma ile birlikteyken epitel tümörlerinde ağrı daha ön plandadır (6).

Pituiter adenomlarda görme keskinliğinde azalma belirgin semptom iken papillomlarda nazolakrimal kanal invazyonuna sekonder epifora karakteristik bulgudur (6). Bu semptomların nonspesifik olması gerçek tanının konulmasında zorluğa neden olmaktadır. Nadiren oftalmolojik semptomlar bu tümörlerin sinüslerdeki hava dolu boşluklarda uzun süre büyümesiyle ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (1). Bununla birlikte, orbital invazyonu olan hastalarımızın çoğunluğunda oftalmolojik semptomlar gözlenmesine rağmen 2 (%5.4) hastamızda hiçbir semptom yoktu. Bu da gösteriyor ki, sinonazal tümörlerde oftalmolojik semptomlar olmasa bile orbital invazyon kesin olarak ekarte edilememektedir. Dolayısıyla, sinonazal tümörü olan her hastada orbital invazyonun değerlendirilmesi amacıyla görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ile orbital kemikteki yıkım ve fissürlerdeki genişleme saptanabilir. Manyetik rezonans inceleme ise orbital yumuşak dokunun tümör ile olan ilişkisinin belirlenmesinde daha üstün bir görüntüleme yöntemidir (1).

Sinonazal tümörlerde tedavi yönteminin seçilmesi ve prognoz belirlenmesi amacıyla yapılan evrelemede orbital invazyon derecesi önemlidir. Buna göre, tümör sadece orbital duvar veya tabana invazyon gösteriyorsa T3 olarak, orbitanın ön komponentlerine invazyon gösteriyorsa T4a olarak ve orbitanın apeksine invazyon gösteriyorsa T4b olarak evrelendirilir (12). Sinonazal tümörler lokal olarak destrüktif seyirli ve hızlı büyüme eğilimindedirler. Bundan dolayı, evrelemenin doğru olarak yapılması tedavi yönteminin ve prognoz belirlenmesi için gereklidir.

Orbital tutulum gösteren sinonazal tümörlerde ideal tedavi yöntemi net değildir. Literatürdeki küçük vaka serilerinden hangi tedavi seçeneğinin etkili olduğunu belirlemek mümkün olmamakla birlikte tek başına cerrahi eksizyon veya cerrahiye ek olarak adjuvan terapi uygulanabilmektedir. Orbitaya uzanım gösteren sinonazal tümörlerde önemli yapılara olan yakınlıktan dolayı geniş sınırlarla rezeksiyon oldukça güçtür. Birçok cerrah invazyon eğer kemik veya periosteomla sınırlıysa orbital egzenterasyon yapılmadan kitlenin rezeksiyonunu önermektedir (13). Ancak invazyon orbital yağ dokusu, kaslar ve apeksi içeriyorsa radikal bir cerrahi eksizyon düşünülebilir (13). Yakın zamanda, Lisan ve ark. 15 yıl içerisinde orbital invazyonu olan malign tümörlü 93 hastayı değerlendirmişler ve glob veya ekstraoküler kas invazyonu olmadan sadece orbital yağ dokusu invazyonu olan hastalarda göz koruyucu cerrahinin hem onkolojik hem de sağkalım açısından dezavantaj yaratmayacağı sonucuna varmışlardır (5). Kemoterapi sinonazal tümörlerde ilk seçenek olmamakla birlikte agresif seyirli tümörlerde ve palyatif amaçlı olarak kullanılabilir. Çalışmamızda kemoterapi, cerrahi işlem yapılmayan 8 (%21.6) hastada uygulanırken cerrahi işlem yapılan 15 (%65.2) hastaya preoperatif dönemde, 7 (%30.4) hastaya ise postoperatif dönemde uygulandı. Radyoterapi daha önceden sinonazal tümörlerde inkomplet rezeksiyon sonrası önerilmekteydi (14). Ancak, son yıllarda radyoterapinin tüm evre 2 ve 3 hastalarında cerrahi sonrası rekürrensi azalttığı gösterilmiştir (15). Bu nedenle, radyoterapi sinonazal karsinomların tedavisinde hem preoperatif hemde postoperatif dönemde yaygın olarak kullanılmaktadır. Radyoterapi, cerrahi işlem yapılmayan 7 (%18.9) hastamızda uygulanırken cerrahi işlem yapılan 8 (%34.8) hastaya preoperatif dönemde, 19 (%82.6) hastaya ise postoperatif dönemde kullanıldı.

Çalışmadaki hastaların prognozları değerlendirildiğinde rekürrens oranı %51.3 ve mortalite oranı %37.8 olarak izlendi. Rekürrens ve mortalite oranları tümörün histolojik tipi, boyutu ve invazyonun derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Jørgensen ve ark. adenokarsinom ve adenoid kistik karsinomlu hastaların skuamöz hücreli karsinomlu hastalara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğunu belirtmişlerdir (6). Bununla birlikte, undiferansiye karsinomlar ve küçük hücreli nöroendokrin karsinomların yüksek mortalite ile birlikte oldukları bilinmektedir (6). Aynı zamanda, orbital invazyon sinonazal tümörlerde halen kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (16). Patel ve ark.'nın 17 merkezde 1306 hastayla yaptıkları çalışmada hastalıksız sağkalım oranını orbital tutulumu olmayan vakalarda %58.9, orbital duvar ve periorbital invazyonu olan vakalarda %51.1 ve orbital içeriklere invazyonu olan vakalarda ise %43.7 olarak saptamışlardır (17).

Ganly ve ark.'nın çalışmasında orbital invazyonu olan sinonazal tümörlü hastaların sağkalım oranı %41 iken, bu oran orbital invazyonu olmayan hastalarda %75 idi (2). Benzer şekilde, McCaffrey ve ark. orbital invazyon varlığında 5 yıllık sağkalım oranının %20 olduğunu göstermişlerdir (18). Sinonazal tümörlerde tümör histolojisi de sağkalımı belirleyen önemli bir etkidir. Nishino ve ark. sağkalım oranının orbitaya invazyonu olan skuamöz hücreli karsinomlar için %74, diğer tümörler için %40 olduğunu bildirmişlerdir (19).

Sonuç olarak, sinonazal tümörü olan hastalar oftalmolojik semptomları olmasa bile orbital invazyon açısından değerlendirilmelidir. Her ne kadar, sinonazal tümörlerde orbital invazyon kötü prognoz olmaya devam etse de cerrahiye eşlik eden adjuvan tedavilerle sağkalım oranı artırılabilir. Bununla birlikte, seçilmiş hastalarda orbital koruyucu cerrahinin alternatif bir yöntem olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Neel GS, Nagel TH, Hoxworth JM, Lal D. Management of orbital involvement in sinonasal and ventral skull base malignancies. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50: 347-64.
2. Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, et al. Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: report of an International Collaborative Study. *Head Neck* 2005; 27: 575-584.
3. Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head Neck* 2006; 28: 867-73.
4. Suárez C, Ferlito A, Lund VJ, Silver CE, Fagan JJ, Rodrigo JP, et al. Management of the orbit in sinonasal tumors. *Head Neck* 2008; 30: 242-50.
5. Lisan Q, Kolb F, Temam S, Tao Y, Janot F, Moya-Plana A. Management of orbital invasion in sinonasal malignancies. *Head Neck* 2016; 38: 1650-6.
6. Jørgensen M, Heegaard S. A review of nasal, paranasal, and skull base tumors invading the orbit. *Surv Ophthalmol* 2018; 63: 389-405.
7. Muscatello L, Fortunato S, Seccia V, Marchetti M, Lenzi R. The implications of orbital invasion in sinonasal tract malignancies. *Orbit* 2016; 35: 278-84.
8. Qazi ZU, Latif S, Awan SM. Orbital involvement in sinonasal diseases. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28: 687-93.
9. Bugra Cengiz A, Uyar M, Comert E, Dursun E, Eryilmaz A. Sinonasal tract malignancies: prognostic factors and surgery outcomes. *Iran Red Crescent Med J* 2013; 15: e14118.
10. Lund VJ, Howard DJ, Wei WI, Cheesman AD. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses—a 17-year experience. *Head Neck* 1998; 20: 97-105.
11. Venugopal M, Sagesh M. Proptosis: The ENT Surgeon's Perspective. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65: 247-50.
12. Vartanian JG, Toledo RN, Bueno T, Kowalski LP. Orbital exenteration for sinonasal malignancies: indications, rehabilitation and oncologic outcomes. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 26: 122-6.
13. Llorente JL, Lopez F, Suarez C, Hermsen MA. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 460-72.
14. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D. Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 42-9.
15. Honig S, Trantakis C, Frerich B, Sterker I, Schober R, Meixensberger J. Spheno-orbital meningiomas: outcome after microsurgical treatment: a clinical review of 30 cases. *Neurol Res* 2010; 32: 314-25.
16. Suarez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R, Maseda E, Lopez A. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck* 2004; 26: 136-44.
17. Patel SG, Singh B, Polluri A, Bridger PG, Cantu G, Cheesman AD, et al. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors: report of an International collaborative study. *Cancer* 2003; 98: 1179-87.
18. McCaffrey TV, Olsen KD, Yohanan JM, Lewis JE, Ebersold MJ, Piepgras DG. Factors affecting survival of patients with tumors of the anterior skull base. *Laryngoscope* 1994; 104: 940-5.
19. Nishino H, Ichimura K, Tanaka H, Ishikawa K, Abe K, Fujisawa Y, et al. Results of orbital preservation for advanced malignant maxillary sinus tumors. *Laryngoscope* 2003; 113: 1064-9.

Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Problemleri

Ocular Surface Problems in Glaucoma Patients

Öz

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada amaç topikal antiglokomatöz ilaç kullanan glokom hastalarında oküler yüzeyin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışmaya glokom birimimizde takip edilen ve en az 6 ay süreyle topikal antiglokomatöz ilaç kullanmış olan 58 hasta dahil edildi. Hastalara oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi soruları sorularak OSDI skoru hesaplandı. Sonrasında hastalarda oküler yüzeyi klinik olarak değerlendirmek için gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçüldü ve Schirmer 1 testi yapıldı. Oxford dereceleme ölçeği ile korneal boyanma değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 58 hastanın 113 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması 65,24±11,00 yıl (median 65 yıl; min: 35 yıl, max: 84 yıl) olan hastaların 34'ü kadın (%58,6), 24'ü erkek (%41,4) idi. Ortalama ilaç kullanma süresi 94,40±59,80 ay (median 72,50 ay; min 7 ay; max 240 ay). Hasta gözlerin %36,3'ü (n=41) tek ilaç, %22,1'i (n=25) iki ilaç, %31,9'u (n=36) üç ilaç ve %9,7'si (n=11) ise dört ilaç kullanmaktaydı. Ortalama OSDI skoru 10,24±8,25 olarak belirlendi. Gözlerin %79,6'sında (n=90) Schirmer testi 10mm'nin altında ölçülürken %38,1'de (n=43) Schirmer testi 5 mm'nin altında saptandı. GKZ gözlerin %99,1'inde (n=112) 10sn'nin altında tespit edilirken, %78,8'inde (n=89) 5sn'nin altında bulundu. Oxford ölçeği ile korneal ve konjonktival boyanma değerlendirildiğinde 36 gözde boyanma olmadığı, 31 gözde grade 1 düzeyinde, 19 gözde grade 2, 19 gözde grade 3 ve 8 gözde grade 4 düzeyinde boyanma olduğu görüldü. Seksenüç hasta (%73,5) en az bir tane benzalkonium klorid (BAK) içeren damla kullanmaktaydı. Yapılan korelasyon analizinde, kullanılan ilaç kutusu sayısı ile GKZ arasında negatif ilişki olduğu, kutu sayısı arttıkça korneal boyanma şiddetinin arttığı belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Topikal antiglokomatöz ilaç kullanan glokom hastalarında oküler yüzey sorunları sık görülmektedir. Hastaların glokom yönünden takip ve tedavisi yapılırken oküler yüzeyin de değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Antiglokomatöz, glokom, oküler yüzey, OSDI

Abstract

Introduction: The aim of this study was to evaluate the ocular surface in glaucoma patients receiving topical antiglaucomatous drugs.

Methods: The study included 58 patients who were followed in our glaucoma unit and who had used topical antiglaucomatous medication for at least 6 months. OSDI score was calculated by asking questions of ocular surface disease index (OSDI) questionnaire. Tear break-up time (BUT) was measured and schirmer 1 test was performed to evaluate the ocular surface. Corneal staining was evaluated with the Oxford grading scale.

Results: One hundred and thirteen eyes of 58 patients were included in the study. The mean age of the patients was 65.24 ± 11.00 (range, 35-84) years, 34 of them were female (58.6%) and 24 of them were male (41.4%).

Sevinç ŞAHİN ATİK* 0000-0003-2566-8691

Şeyda UĞURLU*0000-0002-4057-3984

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği

Yazışma Adresi: Sevinç ŞAHİN ATİK
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim
Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği
E-Mail: drsevincsahin@yahoo.com

The mean duration of drug use was 94.40 ± 59.80 months (range, 7-240). 36.3% (n = 41) of the patient eyes were using single drug, 22.1% (n = 25) two drugs, 31.9% (n = 36) three drugs and 9.7% (n = 11) four drugs. The mean OSDI score was 10.24 ± 8.25 . Schirmer 1 test was measured below 10 mm in 79.6% of eyes (n = 90), whereas Schirmer 1 test was found to be less than 5 mm in 38.1% (n = 43) of eyes. BUT was found to be below 10 s in 99.1% of eyes (n = 112), and less than 5 s in 78.8% (n = 89) of eyes. Corneal and conjunctival staining with the Oxford scale revealed no staining in 36 eyes, grade 1 in 31 eyes, grade 2 in 19 eyes, grade 3 in 19 eyes and grade 4 in 8 eyes. Eighty-three patients (73.5%) were using at least one drops containing benzalkonium chloride (BAK). Correlation analysis showed that there was a negative correlation between the number of drug boxes and BUT, and the severity of corneal staining increased as the number of boxes increased.

Discussion and Conclusion: Ocular surface problems are common in glaucoma patients receiving topical antiglaucomatous drugs. It is important to evaluate the ocular surface while monitoring and treating the patients in terms of glaucoma.

Keywords: Antiglaucomatous, glaucoma, ocular surface, OSDI

Giriş

Glokom progresif optik sinir hasarı ve fonksiyonel görme alanı kaybı ile seyreden ve körlüğe sebep olabilen kronik bir hastalıktır. Halk arasında göz tansiyonu hastalığı olarak bilinen glokom dünyadaki önlenebilir körlük sebepleri arasında 2.sırada ve geri dönüşümsüz görme kayıpları arasında 1. sırada yer almaktadır (1). Dünya genelinde yaşlı nüfusun artması sebebiyle 2020 yılında 80 milyon glokom hastası olacağı tahmin edilmektedir(2). Göz tansiyonu glokom hastalarında tedavi edilebilen en önemli risk faktörüdür.Laser ve cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen günümüzde standart tedavi antiglokomatöz damlalar olup bu hastaların uzun yıllar boyunca çok sayıda antiglokomatöz damla kullanmaları gerekmektedir(3). Ancak, uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanımı sonucu görülebilen oküler toksik reaksiyonlar ilaç intoleransına sebep olabilmektedir. Bu toksik reaksiyonların ilacın etken maddesinden veya öncelikli olarak içerdiği koruyucu maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kuru göz belirtileri ve oküler yüzey hastalığı bulgularının glokomu olmayan popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (5). Oküler yüzey belirtileri hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve tedaviye uyumunu azaltmaktadır. Bu çalışmada topikal antiglokomatöz ilaç kullanan glokom hastalarında oküler yüzeyin değerlendirilmesi ve oküler yüzey hastalığı sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç Yöntem

Çalışmaya glokom birimimizde takip edilen ve en az 6 ay süreyle topikal antiglokomatöz ilaç kullanmış olan 58 hastanın 113 gözü dahil edildi. Bu çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesinden etik kurul onayı alındı ve tüm hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu elde edildi.

Hastalara oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi soruları sorularak OSDI skoru hesaplandı.OSDI anketi kuru gözle ilgili çevresel faktörleri, semptomları ve günlük aktivitelerden kısıtlanmayı değerlendiren 12 sorudan oluşan bir ankettir (6). Anket hekimin hastaya soruları yüz yüze sormasıyla dolduruldu. Her bir madde 0 ila 4 arasında derecelendirildi (0; hiç- bir zaman, 1; bazen, 2; zamanın yarısı, 3; çoğu zaman ve 4; her zaman). Toplam OSDI skoru formül kullanılarak hesaplanmaktadır. (OSDI=[Cevaplanan soruların toplam puanıx100]/[Cevaplanan soru sayısıx4]).

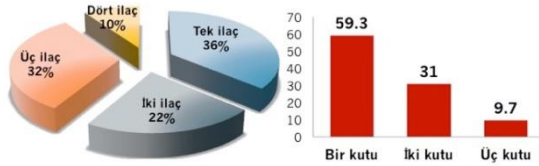
Sonrasında hastalara oküler yüzeyi klinik olarak değerlendirmek için Schirmer 1 testi, gözyaşı kırılma zamanı(GKZ) testi yapıldı ve korneal boyanmaya bakıldı. Schirmer 1 testi topikal anestetik damla damlatıldıktan sonra Schirmer kağıdı alt göz kapağının 1/3 dış kısmına yerleştirilerek yapıldı ve 5 dakika beklendikten sonra kağıdın ıslanma miktarı ölçüldü. Göz yaşı kırılma zamanını değerlendirmek için steril florosein strip sunni gözyaşı damlası ile ıslatılarak alt fornikse dokunduruldu ve hastaların gözlerini bir kez kırpmaları istendi ve bu andan itibaren gözlerini kırpılmaları istenerek biyomikroskopun kobalt mavisi ışığı altında kuru bir alanın ilk ortaya çıkışındaki zamana bakıldı ve ölçülen süre GKZ olarak kabul edildi. Üç ölçümün ortalaması alındı. On saniyenin altında olması anormal olarak değerlendirildi. Oxford dereceleme ölçeği ile korneal boyanma değerlendirildi. Kuru gözde oküler yüzey boyanmasının derecesini standardize etmek ve epitelyal yüzey hasarının miktarını belirlemek için Oxford derecelendirme sistemi geliştirilmiştir(7). Oküler yüzeyi boyamak için steril florosein strip sunni gözyaşı damlası ile ıslatılarak alt fornikse sürüldü. Hastalardan gözlerini birkaç defa kırpmaları istendi. Korneal ve konjonktival epitel defektleri mavi ışık altında yeşil olarak görülerek değerlendirildi.

İstatistiksel analizler, IBM SPSS sürüm 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Veri dağılımına göre sürekli değişkenleri karşılaştırmak için parametrik verilerde Student t testi ve ANOVA ve parametrik olmayan verilerde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile analiz edildi. Kategorik verileri karşılaştırmak için Fisher's exact testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon testinden yararlanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya 58 hastanın 113 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması $65,24 \pm 11,00$ yıl(median 65 yıl; min: 35 yıl, max: 84 yıl) olan hastaların 34'ü kadın 24'ü erkek idi. Ortalama ilaç kullanma süresi $94,40 \pm 59,80$ aydı (median 72.50 ay; min 7 ay; max 240 ay). Hasta gözlerin %36,3'ü (n=41) tek ilaç, % 22,1'i (n=25) iki ilaç, %31,9'u (n=36) üç ilaç ve %9,7'si (n=11) ise dört ilaç kullanmaktaydı (Şekil 1). Ortalama OSDI skoru $10,24 \pm 8,25$ olarak belirlendi.Gözlerin %79,6'sında (n=90) Schirmer 1 testi 10mm'nin altında ölçülürken %38,1'de (n=43) 5 mm'nin altında saptandı.GKZ gözlerin %99,1'inde (n=112) 10sn'nin altında tespit edilirken, %78,8'inde (n=89) 5sn'nin altında bulundu.

Oxford ölçeği ile korneal boyanma değerlendirildiğinde 36 gözde boyanma olmadığı, 31 gözde grade 1 düzeyinde, 19 gözde grade 2, 19 gözde grade 3 ve 8 gözde grade 4 düzeyinde boyanma olduğu görüldü. Korelasyon analizi yapıldığında kullanılan ilaç sayısı ile GKZ arasında negatif ilişki ($p=0.02$) ve ilaç sayısı ile korneal boyanma arasında pozitif ilişki ($p=0.000$) saptandı. Seksenüç hasta (%73,5) en az bir tane benzalkonium klorid (BAK) içeren damla kullanmaktaydı.



Şekil 1. Sol pasta diliminde kullanılan etken madde sayısı, sağ sütun grafiğinde kullanılan ilaç kutu sayısı görülmekte

Tartışma

Oküler yüzeyin sağlığı için gözyaşı film tabakası çok önemlidir. Gözyaşı filmi stabilitesi ve fonksiyonunu etkileyen blefarit, meibomian bez disfonksiyonu ve toksisiteye sebep olabilen topikal damlalar oküler yüzey hastalığına (OYH) sebep olabilirler. OYH gözde kuruluk hissi, batma, yanma, kaşıntı, iğnelenme hissi, irritasyon, sulanma, yabancı cisim hissi, ışıktan rahatsız olma, kızarıklık ve görmede bulanıklık gibi şikayetlerle kendini gösterebilir. OYH kornea epitel hücrelerinde karakteristik değişikliklere, konjonktivada goblet hücre sayısında azalmaya ve inflamatuvar sitokinlerin artmasına sebep olmaktadır (8-10).

OYH tanısında genel kabul görmüş bir kriter maalesef mevcut değildir. Bu amaçla kuru göz semptomlarını değerlendiren anketler ve klinik testler kullanılmaktadır. OSDI sık kullanılan bir kuru göz anketi olup 12 sorudan oluşmaktadır. Hastanın göz kuruluğu ile ilgili şikayetlerinin sorgulanmasını amaçlayan bir anket olup, hastanın semptomlarının yanında, bu şikayetlerin günlük aktivitelere olan etkilerini, çevresel tetikleyici sebeplerin araştırılmasını, şikayetlerin süresi ve şiddetinin skorlanarak hastalığın ciddiyetinin derecelendirilmesini sağlamaktadır. Sonuçlar 0-100 arası skalada değerlendirilir. Skor arttıkça kuru gözün ciddiyeti artmaktadır. Schiffman ve ark. OSDI'nin güvenilirliğini araştırmış ve kuru göz hastalarını normallerden ayırt etmede OSDI'nin sensitivitesinin %60, spesifitesinin %83 olduğunu; ciddi kuru göz ile normallerin ayırımında ise sensitivitesinin %92, spesifitesinin %79 olduğunu bildirmişlerdir (11). Ancak Mathews ve ark. OSDI skorlamasının glokom hastaları için yavı bir metrik ölçüm olduğunu, bu olgularda semptomların oküler yüzeyden çok görme alanı kaybının büyüklüğü ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (12). Çalışmamızda OSDI skoru ortalaması $10,24 \pm 8,25$ olarak bulunmuştur. Oküler yüzey hastalığının erken döneminde hastalığa ait minimal bulgu saptanırken yakınmalar daha fazla, ileri dönemde ise tam tersi oküler yüzey hasarı bulguları fazla yakınmalar daha az olur.

Bu duruma neden oküler yüzey hastalığının ileri döneminde gelişen nörotrofik değişikliklerdir. Ayrıca glokom olgularında koruyucuların ve prostaglandinlerin kornea duyarlılığında azalma yapabileceği de dikkate alınmalıdır (13). Bizim hastalarımızda OSDI skorunun düşük bulunma sebebinin korneal duyarlılıkta azalma ve nörotrofik değişiklikler olabileceğini düşünmekteyiz. Schirmer 1 testi sonuçları % 38.5 gözde 5 mm'nin altında bulundu. Bu test sonuçları GKZ kadar yüksek pozitiflikte değildi ve diğer parametreler ile arasında korelasyon ilişkisi saptanmadı. Literatürde daha önce bildirildiği gibi Schirmer 1 testi ile semptomlar arasında ilişki saptanmadı (14). GKZ ise hastaları ve hasta olmayanları yüksek oranda ortaya çıkarabilmektedir. Sunay ve ark., boya, GKZ ve Schirmer 1 testlerinin kuru gözün tanısında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde tek başlarına sensitif olmadığını göstermişlerdir (15). Lemp ve ark. GKZ'nin, hafif ve orta kuru göz hastalarında oldukça değişken olduğunu fakat ciddi kuru göz hastalarında bu değişkenliğin görülmediğini göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda %99,1 gözde GKZ'nin etkilendiği görülmüştür.

OYH yaşlı nüfusta yaklaşık % 15 olarak bildirilirken medikal olarak tedavi edilen glokom hastalarında yaklaşık %48 ile %59 oranlarında bildirilmektedir (17,18). Sağlıklı bireylerde kısa süreli topikal antiglokomatöz tedavi uygulandığında bile oküler yüzeyde etkilenme görülebilmekte, korneal duyarlılıkta azalma ve bazal sekresyonda azalma görülebilmektedir (19). Topikal antiglokomatöz damlaların 3 ay veya daha uzun süre damlatılması sonrasında subklinik inflamasyona sebep olduğu ve konjonktiva epitel hücrelerinde HLA-DR miktarının arttığı gözlenmiştir (20). Göz damlalarının oküler yüzeye olan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar toksik etkinin, ilacın aktif bileşeninden çok koruyucudan kaynaklandığını bildirmiştir (21).

Antiglokomatöz ilaçların içeriğinde en sık bulunan koruyucu benzalkonium kloriddir (BAK). BAK bir deterjan olup mikroorganizmaların lipid yapısındaki hücre zarını bozar, proteinleri denatüre eder. Multidoz topikal ilaçların kontaminasyonunu engellemesi dışında ilacın stabilitesini koruyarak raf ömrünü uzatır. BAK ayrıca kornea epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını bozarak ilacın daha derin dokuya nüfuz etmesini sağlar ve böylece daha düşük konsantrasyonda ilacın etki etmesine yardımcı olur (22).

İlaçların içerdiği koruyucu maddelerin oküler yüzeye olan etkilerini araştıran çalışmalarda BAK'ın diğer koruyucu maddeler olan polikuad, purite ve sofZia'ya kıyasla kornea, konjonktiva, kornea endoteli üzerine daha toksik olduğu gösterilmiştir (23). Goblet hücre sayısında azalma ve korneal nörotoksite ile kornea duyarlılığında azalmaya, dolayısıyla oküler yüzey hastalığı meydana getirme ve şiddetini artırmasına neden olur (24). Uzun süreli BAK içeren ilaç kullanan glokom hastalarında meibomian bezlerde de çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmalarda, glokomlu gözlerde meibomian bezlerde asiner kayıp, asiner duvar inflamasyonu, duktal orifis dilatasyonu, inflamasyonu ve artmış meibum sekresyonu gösterilmiştir (25).

Meibomian bezlerinde oluşan harabiyet gözyaşının lipid tabakasında bozulmaya yol açarak gözyaşının buharlaşarak kaybının artmasına sebep olmaktadır. Bizim hastalarımızın da %73.5'i en az bir BAK içeren damla kullanmaktaydı.

Çalışmamızın eksik yönleri kontrol grubunun olmaması ve meibomian bez fonksiyonlarının değerlendirilmemesi olarak söylenebilir.

Sonuç olarak topikal antiglokomatöz kullanan hastalarda oküler yüzey hastalığı oldukça sık görülmektedir. Glokom tedavisine başlamadan önce oküler yüzeyi değerlendirmek için OSDİ skorlaması ve objektif testler birlikte uygulanmalıdır. Glokom tedavisi için mümkünse koruyucusuz veya BAK dışında, oküler yüzeye daha az toksik bir koruyucu içeren damla öncelikli tercih olmalıdır. Hastanın oküler yüzey ile ilgili konforunun sağlanmasının glokom tedavisinin başarısını arttıracakı unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- 1- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale Det al. Global data on visual impairment in the year 2002 Bulletin of the World Health Organisation. 2004 .vol 82, no.11, pp.844-851.
- 2- Quigley H and Broman A.T, The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020.British Journal of Ophthalmology.2006 vol. 90, no. 3, pp. 262-267.
- 3- Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I, Definition of Glaucoma: Clinical and Experimental Concepts. Clin Experiment Ophthalmol. 2012 May-Jun; 40(4):341-9
- 4- Broadway DC, Grierson I, O'Brein C, Hitching RA.Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. Arch Ophthalmol 1994; 112:1437-1445.
- 5- Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, Vajpayee RB, Crowston JG. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. Clin Experiment Ophthalmol. 2012;40(7):675-81.
- 6- Walt JG, Rowe MM, Stern KL Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index [abstract]. *Drug Inf J*. 1997;31:1436
- 7- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22:640–50
- 8- Küsbeci T, Öztürk F, Yavas G, Aktepe F, Ermis SS, Inan ÜÜ. Topikal Travoprost % 0,004 ve Bimatoprost % 0,03 Kullanımının Oküler Yüzey Üzerine Etkisi Turk J Ophthalmol 2007;37.
- 9- Malvitte L, Montange T, Vejux A, Baudouin C, Bron AM, Creuzot-Garcher C, Lizard G. Measurement of inflammatory cytokines by multicytokine assay in tears of patients with glaucoma topically treated with chronic drugs. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):29-32.3
- 10- Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, Goldschild M, Bacquet F, De Saint Jean M, Bechetolle A. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. *Ophthalmology* 1999;106(3):556-563.
- 11- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-21.)
- 12- Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, et al. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:2241-8.
13. Kozobolis VP, Detorakis ET, Maskaleris G, et al. Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost eyedrops. *Am J Ophthalmol* 2005;139:742-3.
- 14- Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly. A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104:1395–1401
- 15- Sunay E, Sendilek B, Erbil H. Clinical diagnostic test sensitivity in dry eye phenomenon. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1995;4(4):326-8.
- 16- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C et al. Tear osmolality in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151(5):792-798.e1
- 17- Leung E.W, Medeiros F.A., and Weinreb R.N., “Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients,” *Journal of Glaucoma*, vol. 17, no. 5, pp. 350–355, 2008.
- 18- Fechtner R.D, Godfrey D.G., Budenz D, et al. “Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications,” *Cornea*, vol. 29, no. 6, pp. 618–621, 2010
- 19- Terai N, Müller-Holz M, Spoerl E, and Pillunat L.E, “Short-term effect of topical antiglaucoma medication on tear-film stability, tear secretion, and corneal sensitivity in healthy subjects,” *Clinical Ophthalmology*, vol. 5, no. 1, pp. 517–525, 2011.
- 20- Arici MK, Arici DS, Topalkara A, Guler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol* 2000;28(2):113-117.
- 21- Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15.
- 22- Green K, Tonjum A. Influence of various agents on corneal permeability. *Am J Ophthalmol* 1971;72:897-905.
- 23- Ammar DA, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride- or polyquad preserved fixed combination glaucoma medications on human trabecular meshwork cells. *Mol Vis* 2011;17:1806-13
- 24- Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther* 2008;25:743-51
- 25- Sharma M, Paul S, Sarma P, Tayab S, Sangma C. Meibomian gland features and Conjunctival Goblet Cell Density in glaucomatous patients controlled with prostaglandin/timolol-fixed combinations: A case control, cross-sectional study. *J Glaucoma*. 2018 ;27(12):e196-e197.

Treatment Approaches in Ectopic Pregnancy: Retrospective Analysis of a Tertiary Referral Center

Ektopik Gebelikte Tedavi Yaklaşımları: Tersiyer Bir Referral Merkezin Retrospektif Analizi

Mehmet Ferdi KINCI*0000-0003-0487-1201

İsmail GÖKBEL* 0000-0002-6034-8987

Deniz AKIN*0000-0001-5393-9319

A. Akın SİVASLIOĞLU*0000-0003-3711-0118

Obstetrics and Gynecology Department, Muğla Sıtkı Koçman
University Education and Research Hospital, Mugla, Turkey

Abstract

Aim : We have retrospectively analyzed the patients followed-up in our department upon tentative diagnosis of EP in order to evaluate the treatment success of surgical approaches and MTX.

Method: This is a retrospective study analyzing the data of 79 patients hospitalized upon tentative diagnosis of EP at MuglaSıtkıKocman University Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between 01/01/2018-01/10/2019. Success rates of surgical treatment and medical treatment were compared.

Results: 79 patients were treated upon the pre-diagnosis of EP in our department. In 10 patients (12.65%), EP regressed during follow-up. Thirty-six patients (45.56%) were treated surgically, 29 patients (39.7%) were treated medically, and the remaining 4 had CSEP, out of whom 3 (3.79%) patients underwent D&C and 1 patient (1.26%) was treated with systemic MTX injection. Disgerminoma was diagnosed in one patient who underwent surgical treatment.

Conclusion: Due to the difficulties in its diagnosis and variations in treatment methods, EP must always be well-acknowledged by the obstetricians. CSEP diagnosis must be kept in mind along with the increasing Cesarean section rates over the recent years. When surgical treatment is opted, it should be remembered that LS is the current approach to surgery.

Keywords: Ectopic Pregnancy, Methotrexate, Cesarean scar ectopic pregnancies, β -hCG

Öz

Amaç: Ektopik gebelik ön tanısı ile kliniğimizde takip edilen hastaların, cerrahi yaklaşımlarını ve Metotreksat uygulamasının tedavi başarısını değerlendirmek üzere retrospektif olarak analiz ettik.

Yöntem: 01/01/2018-01/10/2019 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ektopik gebelik öntanısı ile takip edilen 79 hastanın verileri analiz edildi. Cerrahi tedavi ve tıbbi tedavi başarı oranları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, 79 hasta ektopik gebelik ön tanısı ile takip edildi. 10 hastada (% 12.65) ektopik gebelik takip sırasında spontan olarak geriledi. 36 hasta (% 45.56) cerrahi olarak tedavi edildi, 29 hasta (% 39.7) tıbbi olarak tedavi edildi. 4 hastada Sezaryen Skar ektopik gebeliği mevcuttu. Bunların 3'ü (% 3.79) D/C, 1'i (% 1.26) sistemik MTX enjeksiyonu tedavi edildi. Cerrahi tedavi uygulanan bir hastaya disgerminom tanısı konuldu.

Sonuç: Teşhisteki zorluklar ve tedavi yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle, ektopik gebelik her zaman kadın doğum uzmanları tarafından iyi bilinmelidir.

Corresponding Author: Mehmet Ferdi KINCI

Obstetrics and Gynecology Department,
Muğla Sıtkı Koçman University Education and
Research Hospital, Mugla, Turkey

Geliş Tarihi: 23/12/2019

Kabul Tarihi: 10/12/2020

Sezaryen skar ektopik gebeliği ihtimali, son yıllarda artan sezaryen oranları ile birlikte akılda tutulmalıdır. Cerrahi tedavi tercih edildiğinde, LS'nin cerrahi yaklaşımın güncel yaklaşımı olduğu unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ektopik Gebelik, Metotreksat, Sezaryen skar ektopik gebeliği, β -hCG

Introduction

Ectopic pregnancy (EP) is described as the implantation of a fertilized ovum outside the endometrial cavity which occurs in approximately 1.5 to 2.0% of all pregnancies(1). While EP-associated mortality significantly varies depending on the development level of relevant country, the mortality rate due to EP in the US between 2003 and 2007 was 0.5/100,000(2). Previous EP, genital infections, tubal surgery, Cesarean section, tubal pathology, in utero diethylstilbestrol (DES) exposure, infertility and relevant treatment, and a lifetime number of sexual partners >1 were associated to EP risk(3).

EP occurs in various locations, given in order of decreasing frequency: tubal pregnancy [ampulla (70%), isthmus (12%), fimbria (11.1%)], interstitial pregnancy (2%-4%), cornual pregnancy (<1%), ovarian pregnancy (3%), cervical pregnancy (<1%), Cesarean scar pregnancy (<1%), intra-abdominal pregnancy (very rare), and heterotopic pregnancy (very rare)(4). However, the gradual increase in Cesarean sections in recent years raises the concern that number of Cesarean scar ectopic pregnancies (CSEP) may also increase gradually.

Diagnosis of EP critically requires an increased awareness and understanding of the associated risk factors. Advances in ultrasound (USG) technology as well frequent and sensitive follow-up of serum beta-human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels are essentially useful in diagnostics. Although certain serum biomarkers are suggestive of EP diagnosis, gold standard method is diagnostic laparoscopy (DL)(5). Treatment modalities are expectant management (success rate: 47%-82%)(6), single or multiple dose methotrexate (MTX) (success rate: 88%-93%)(7), and surgical treatment including laparotomic (open) surgery (LT), laparoscopic surgery (LS), salpingectomy, or salpingostomy.

We have retrospectively analyzed the patients followed-up in our department upon tentative diagnosis of EP between 01/01/2018 and 01/10/2019 in order to evaluate the treatment success of surgical approaches and MTX.

Methods

This is a retrospective study analyzing the data of 79 patients hospitalized upon tentative diagnosis of EP at Mugla Sıtkı Kocman University Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between 01/01/2018 and 01/10/2019. Ethical approval for the study was obtained from the Ethics Committee of Mugla Sıtkı Kocman University (Ethics Committee protocol code: 14/11/2019-3). The study was conducted in accordance with the Helsinki declaration.

Age, gravidity, parity, symptoms, gestational age by last menstrual period (LMP), β -hCG levels, and USG findings were evaluated retrospectively for all patients. In our department, the diagnosis of ectopic pregnancy is made based on a serum β -hCG level of >1500 mIU/mL in addition to unobserved intrauterine (IU) gestational sac through transvaginal (TV) USG or no more than 66% increase in β -hCG values at 48-hour intervals during follow-up and/or unobserved trophoblastic tissue in endometrial sampling.

MTX treatment was performed on patients who were not scheduled to undergo surgery and who were not apply surgery; and was not performed in the presence of a known MTX allergy or a significant hepatic, pulmonary, renal or hematological disease. Prior to MTX treatment, informed consent was obtained from all subjects. Treatment regimen composed of a single 50 mg/m² dose of intramuscular MTX (METHOTREXATE-KOÇAK 50 mg/5 ml Vial Containing Solution for Injection, KOÇAK Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.) administered to all eligible subjects. Before the administration of the first dose, all patients were tested for blood group typing, complete blood count, liver function tests, blood urea, and creatinine levels. Any patients with a known history of lung disease were evaluated through chest radiography due to the risk of interstitial pneumonitis. In case of Rhesus (Rh) factor incompatibility, Rh-immunoglobulin (RhoGAM Ultra-Filtered PLUS 300 μ g (1500 IU), Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. NJ, USA) was applied. Day of MTX administration was considered as Day 0, thereafter, β -hCG was re-tested at Day 4 and Day 7. A 2nd dose of MTX treatment was administered where decrease in β -hCG level was <15% between Day 4 and Day 7. In the event of a decrease by >15% in β -hCG levels between Day 4 and Day 7, those were followed-up with weekly β -hCG levels and a β -hCG level of 25 IU/mL was considered treatment success.

Patients ineligible for medical treatment (patients with unstable hemodynamics, suspected to have ruptured EP, ineligible for or unwilling to get MTX treatment) were treated surgically. All LS and LT were performed under general anesthesia by multiple gynecologist in a single center. The decision to perform LS or LT and type of the procedure performed during the operation (salpingectomy, salpingostomy, etc.) was made depending on the experience of the attending/responsible physician. The exclusion criterion for the study was patients who have received MTX treatment after that have no other control and follow-up after surgery.

Results

Throughout the study, 79 patients were treated upon the pre-diagnosis of EP in our department. In 10 patients (12.65%), EP regressed during follow-up. Thirty-six patients (45.56%) were treated surgically, 29 patients (39.7%) were treated medically, and the remaining 4 had CSEP, out of whom 3 (3.79%) patients underwent D&C and 1 patient (1.26%) was treated with systemic MTX injection. Demographic data (age, gravidity, parity, height, weight, β -hCG) of patients treated medically and surgically were shown in Table 1.

Table-1 :Demographic data of the patients

	Operated (n=36)	Medically Treated (n=32)
Age (years)	29.6 ± 4.9	26.7 ± 10.2
Gravidity (n)	2.4 ± 1.0	1.9 ± 1.0
Parity (n)	0.8 ± 1.0	0.5 ± 0.7
Height (cm)	168.1 ± 6.1	148.4 ± 48.8
Weight (kg)	70.4 ± 9.8	61.7 ± 22.8
β-hCG (IU/mL)	5509.0 ± 4442.6	1181.2 ± 1170.0

Of patients treated surgically, 77.7% (n=28) were treated using LS, and 22.2% (n=8) were treated with LT. Of 28 patients treated with LS, 24 (85.71%) underwent salpingectomy while 4 (14.28%) underwent salpingo-oophorectomy. Among the 8 LT patients, 5 (62.5%) underwent salpingectomy, 2 (25%) underwent salpingo-oophorectomy, and 1 (12.5%) underwent cornual resection. One of the patients who underwent LT salpingo-oophorectomy was diagnosed with dysgerminoma. Treatment modalities performed on patients were shown in Table 2.

Table-2: Treatment modalities of the patients

		n (79)	%
Observation		10	12.65
Surgical Treatment		36	45.56
Laparoscopy		28	35.44
	Laparoscopic Salpingectomy	24	30.37
	Laparoscopic Salpingo-oophorectomy	4	5.06
Laparotomy		8	10.12
	Laparotomic Salpingectomy	5	6.32
	Laparotomic Salpingo-oophorectomy	2	2.52
	Laparotomic Cornual Resection	1	1.26
Systemic Methotrexate		29	36.7
	Successful Outcome	25	31.64
	Multiple Dose Methotrexate	3	3.79
	Post-methotrexate Surgery	1	1.26
Cesarean Scar Pregnancy		4	5.06
	Dilatation/Curettage	3	3.79
	Methotrexate	1	1.26

During the specified period, systemic MTX treatment was administered to 29 patients (39.7%) in our department. Among 29 MTX receivers, 25 (86.2%) had a β-hCG level <20 mIU/mL. Due to the development of signs of acute abdomen and disruption of hemodynamics in 3 patients (10.34%), treatment could not be continued, and surgery was performed. A second dose of MTX treatment was administered to 1 patient (3.44%) with less than 15% decrease in β-hCG levels between Day 4 and Day 7, and thus, resolution in β-hCG level was attained.

In our series, the success of single-dose MTX treatment was found to be 86.2%, and the success of overall systemic MTX treatments was found to be 89.65%.

Our cohort of patients was including 4 patients followed-up with the diagnosis of CSEP, among them, 2 (50%) underwent D&C and 1 (25%) was given MTX. For the last patient, D&C was applied at another center after which the patient was transferred to our department due to abundant bleeding and needed blood transfusion and intrauterine balloon tamponade.

Discussion

Of 69 patients treated in our study, 28 (40.57%) was operated by LS, with 24 (34.78%) undergoing LS salpingectomy and 4 (5.78%) undergoing LS salpingo-oophorectomy. LS ratio in the study by Turhan et al. was 20% and in another study by Özyapı Alper et al. it was done in 14.8% of patients. Compared to named studies which were also performed in our country, our ratio of LS is higher. We believe that such a higher figure is attributable to the increasing experience of surgeons as a result of LS operations being performed more frequently in the recent years, and the consistent availability of equipment and staff in our hospital to perform LS.

Success rate with a single dose of MTX varies between 64-90% in the literature (8, 9). In our study, successful outcomes were obtained in 86.2% of the patients who received MTX treatment. The need for surgical treatment arose due to the development of hemodynamic instability in 10.34% of the patients treated with MTX. In the study by Kılıç BS et al., hemodynamic instability was highlighted as the most important parameter in making decision of surgery, where single-dose MTX treatment has failed(10). This principle corroborates the results of our study. In the study by Pulatoglu C et al., the cut-off β-hCG value, which determined the failure of methotrexate treatment, was found to be 1362 mIU/mL(11). In our study, we didn't calculate cut-off β-hcg value related to methotrexate failure.

In the surgery sub-group made of 36 patients, 29 underwent salpingectomy, 6 underwent salpingo-oophorectomy, and one underwent cornual resection. Salpingostomy is among the surgical treatments modalities for EP (12) . In the study by Lagana AS et al., EP recurrence at the end of 2 years was 3-fold higher in patients who underwent salpingostomy than in those who underwent salpingectomy(12). Therefore, salpingostomy method is unpreferable for us.

In the study by Condous P et al., the sensitivity and specificity of TV USG in the diagnosis of EP were 90.9% and 99.9%, respectively. In the same study, its positive predictive value was found to be 93.5% and negative predictive value as 99.8%(13). Among the patients included in our study, one patient who experienced LT due to preliminary diagnosis of EP was diagnosed to have dysgerminoma. In 2% of the dysgerminoma patients, pregnancy-associated pathologies are considered due to β-hCG hormone secreted by isolated syncytiotrophoblast cells, and thus, misdiagnoses may be encountered(14).

Cornual EP is a rare form of EP. Its diagnosis is more difficult than other types of EP, particularly compared to tubal ectopic pregnancy (15). Angular pregnancy must also be kept in mind for differential diagnosis(16). In our cohort, cornual pregnancy was detected in one case and diagnostic LT + cornual resection was performed. In the literature, there are many publications in which cornual EP was treated with LS (15, 17).

Cesarean section rates show a significant increase both in our country and around the world (18) which eventually leads to an increase in CSEP incidence. In the review by Bodur S. et al., CSEP incidence in general obstetric population was 1/3.000, whereas it was 1/531 in patients who had undergone at least one Cesarean section (19). Of 79 patients included in our study, 4 had CSEP. We attribute this high incidence to the fact that our hospital is a tertiary center. In previous experience reported by another center, surgical treatment or combined systemic and intra-gestational MTX were both successful in the management of CSEP(20). In our experience, likewise, CSEP patients were treated by systemic MTX and D&C in one and 2 cases, respectively. Another patient underwent intracervical balloon placement due to the abundant bleeding as a result of D&C performed in another hospital and was followed-up with blood transfusion.

Conclusion

Ectopic pregnancy maintains its importance as it is the most common cause of mortality during the first trimester. Due to the difficulties in its diagnosis and variations in treatment methods, EP must always be well-acknowledged by the obstetricians. CSEP diagnosis must be kept in mind along with the increasing Cesarean section rates over the recent years. When surgical treatment is opted, it should be remembered that LS is the current approach to surgery.

References

1. Berg CJ, Chang J, Elam-Evans L, Flowers L, Herndon J, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. 2003.
2. Creanga AA, Shapiro-Mendoza CK, Bish CL, Zane S, Berg CJ, Callaghan WM. Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980–2007. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(4):837-43.
3. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 1996;65(6):1093-9.
4. Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *Radiographics*. 2008;28(6):1661-71.
5. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J FamPlannReprod Health Care*. 2011;37(4):231-40.
6. Shalev E, Peleg D, Tsabari A, Romano S, Bustan M. Spontaneous resolution of ectopic tubal pregnancy: natural history. *Fertility and sterility*. 1995;63(1):15-9.
7. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing “single dose” and “multidose” regimens. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(4):778-84.
8. Erdem M, Erdem A, Arslan M, Öç A, Biberoğlu K, Gürsoy R. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2004;270(4):201-4.
9. Srivichai K, Uttavichai C, Tongsong T. Medical treatment of ectopic pregnancy: a ten-year review of 106 cases at MaharajNakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(10):1567-71.
10. Kılıç BŞ, Tüten A, Öncül M, Açıkgoz AS. TekDozMetotreksatTedavisiBaşarısızOlanlardakinciTedaviyeKararVermedeÖnemli Olan ParametrelerinBelirlenmesi.
11. Pulatoglu C, Dogan O, Basbug A, Kaya AE, Yildiz A, Temizkan O. (2018). Predictive factors of methotrexate treatment success in ectopic pregnancy: A single-center tertiary study. *Northern clinics of Istanbul*, 5(3), 227.
12. Lagana AS, Vitale SG, De RD, Padula F, Rapisarda A, Biondi A, et al. Fertility outcome after laparoscopic salpingostomy or salpingectomy for tubal ectopic pregnancy A 12-years retrospective cohort study. *Annaliitaliani di chirurgia*. 2016;87:461-5.
13. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Human reproduction*. 2005;20(5):1404-9.
14. Devic A, Vasiljevic M, Devic A, Sorak M. Ovarian Dysgerminoma/DisgerminomJajnika. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2016;17(1):67-70.
15. Walid MS, Heaton RL. Diagnosis and laparoscopic treatment of cornual ectopic pregnancy. *GMS German Medical Science*. 2010;8.
16. Kinci MF, Alanbay İ, Karasahin KE. Angular Pregnancy: Letter to Editor. *TürkiyeKlinikleri Journal of Case Reports*. 2018;26(4):227-8.
17. MacRae R, Olowu O, Rizzuto M, Odejinmi F. Diagnosis and laparoscopic management of 11 consecutive cases of cornual ectopic pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(1):59.
18. Betrán AP, Torloni MR, Zhang J-J, Gülmezoglu A, Section WWGoC, Aleem H, et al. WHO statement on caesarean section rates. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(5):667-70.
19. Kanat-Pektas M, Bodur S, Dundar O, Bakır VL. Systematic review: what is the best first-line approach for cesarean section ectopic pregnancy? *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(2):263-9.
20. Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(6):1373-81.

The Possible Effect Of Residence Area And Vitamin D Levels On Progression Of Multiple Sclerosis

Yaşanılan Bölge Ve Vitamin D Seviyelerinin Multiple Skleroz Progresyonuna Olası Etkisi

Aygül TANTİK PAK*0000-0002-7414-3800

Zahide MAİL GÜRKAN* 0000-0002-8152-8311

Melike MUTLU* 0000-0001-8891-5392

Cansu KOSEGLU TOKSOY* 0000-0002-9224-9203

İlker OZTURK **0000-0002-2333-9360

Cengiz YUKSEL ***0000-0002-1490-2414

* GaziOsman Paşa Taksim Training and Research Hospital,
İstanbul

Department of Neurology,

** Adana City Training and Research Hospital,

Department of Neurology

***Department of Public Health, Çorlu District Health
Directorate

Corresponding Author: Aygül TANTİK PAK

*GaziOsman Paşa Taksim Training and Research
Hospital, İstanbul

Department of Neurology,

Mail: aa.aygultantik@hotmail.com,

Abstract

Aim: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory disease which affects mostly young population. Living close to the Equator that received steeper angles of sunlight and higher vitamin D levels is related with lower prevalence of MS and slower progression. In this study we aimed to evaluate the course of MS according to their latitude of residence and vitamin D levels in our territory.

Methods: A total of 48 MS patients had been included. Birthplace of the patients and the territories where patients grew up had been questioned, and the patients were separated into two groups after determining the latitude of these areas, separated into three groups according to their vitamin D levels (very low level, low level, normal level). The patient's age at first attack, the frequency of attacks, clinical system involvement, and involved areas in magnetic resonance imaging (MRI) have been documented. Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used for the evaluation of disability. These variables were compared between latitude and vitamin D level groups.

Results: The mean vitamin D level was $20.57 \pm 22.01 (3-125)$ ng/ml. Our results suggested that when age at first attack, the frequency of attacks, number of involved clinical systems, MRI involvement classification and EDSS scores were compared between groups according to vitamin D levels and the latitude of residence there were no statistically differences between groups ($p > 0,05$).

Conclusion: It was determined in our study that vitamin D levels do not have an effect on disease EDSS scores, the frequency of attacks, MRI involvement and number of involved clinical systems.

Keywords: Latitude, Multiple sclerosis, 1,25-(OH₂) vitamin D,

Abbreviations:

MS: Multiple Sclerosis

EDSS: Expanded Disability Status Scale

MRI: Magnetic Resonance Imaging

Öz

Amaç: Multipl skleroz (MS) daha çok genç nüfusu etkileyen kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Güneş ışınlarının dik gelmesi ve D vitamini seviyelerinin yüksek olması nedeniyle ekvatora yakın bölgelerde yaşamak MS prevalansını ve progresyonunu azaltır. Bu çalışmada yaşanılan enlemin ve D vitamini seviyelerinin MS hastalığının seyrine etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Totalde 48 hasta dahil edildi. Hastaların doğup büyüdüğü yer sorgulandı ve bu bölgelerin enlemleri belirlendikten sonra hastalar iki gruba ayrıldı, D vitamini seviyelerine göre hastalar üç gruba ayrıldı (çok düşük seviye, düşük seviye, normal seviye). Hastaların ilk atak yaşları, atak sıklığı, tutulan klinik sistem ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tutulan bölgeler kaydedildi.

Engelliliklerinin değerlendirilmesi için Genişletilmiş Özürlülük Durumu Ölçeği (EDSS) kullanıldı. Bu değişkenler ile enlem ve D vitamini düzeyi grupları karşılaştırıldı.

Bulgular: Vitamin D düzeyi ortalaması $20.57 \pm 22.01(3-125)$ ng/ml idi. Bizim bulgularımızda ilk atak yaşı, atak sıklığı, tutulan klinik sistem sayısı, MRG de tutulan bölgeler ve EDSS skoru ile D vitamini düzeyleri ve yaşanılan enlem grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda D vitamini düzeylerinin hastalık EDSS skorları, atak sıklığı, MRG tutulumu ve ilgili klinik sistem sayısı üzerine etkisi olmadığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Enlem, Multipl skleroz, 1,25- (OH)₂ vitamin D.

Kısaltmalar:

MS: Multipl skleroz

EDSS: Expanded Disability Status Scale

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a disease characterized by immune-mediated inflammation in the central nervous system that often starts in young adulthood and may cause serious morbidity. It has a multifactorial etiology, and its main target is considered to be the immune system (1, 2). From a genetic aspect, the expression of class II HLA-DRB1*1501 allele increases the risk of MS 3 times (3). It was shown that environmental factors such as living at a latitude higher than 45°, low vitamin D levels, low exposure to sunlight and encountering some viruses may affect MS progression (2). It was determined in a study that included 71 countries that the distribution of MS is not equal among them, and that it was observed to be higher in mild climates and areas far away from the Equator. The angle of sun rays becomes steeper while going closer to the Equator, and thus the level of vitamin D produced in the skin increases. However, there are countries that are on the same latitude but show a serious difference with regard to MS prevalence. High prevalence levels on the same latitude have been considered to be associated with adjusting the clock to make more use of daylight. Countries that do not use daylight saving time cannot make sufficient use of sun rays. For this reason, people in these areas were determined to have lower serum levels of vitamin D and higher MS prevalence (4).

The relationship between MS and serum levels of vitamin D and vitamin D oral intake has been shown in some epidemiological studies (5). Vitamin D is a steroid structured, fat-soluble vitamin. Most of which is produced by the effect of ultraviolet B lights on the skin. 1,25 (OH)₂ D provokes the innate immune response of the immune system, and it shows anti-inflammatory and anti-proliferative effect by inhibiting humoral and cell-mediated immune response (6).

In vitro biologically active 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), shown the presence of vitamin D receptors on the surface of lymphocytes, and glial and microglial cells. In vitro, the biologically active metabolite of vitamin D has been shown to promote Treg (regulatory T cells). These receptors were demonstrated to inhibit the proliferation and expression of specific T cells, perform T-cell regulation and thus reduce immune response (7). Serum levels of 25(OH)D correlated positively with the ability of Tregs to suppress T cell proliferation. Due to these effects, skin production and diet intake of vitamin D poses importance for MS patients.

Our hypothesis is that vitamin D levels increase as you approach the equator and serum levels of vitamin D have a positive effect on MS progression. The purpose of this study is to evaluate the effects of the latitude of residence and vitamin serum D levels on the progression of MS patients diagnosed in our clinic.

Methods

All procedures were in accordance with the ethical standards of all of the Ethical Committee of Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital ethic committees involved in this project, and the Declaration of Helsinki protocols were followed. Inclusion criteria were being between ages 18-70, having received no vitamin D replacement, and being diagnosed with MS according to McDonalds (2017) criteria (8). Exclusion criteria were having chronic diseases such as renal failure and liver failure, malignancy, and alcohol consumption.

Demographic data such as gender and age, age of first attack (age 30 and below, age 30 above), and the frequency of attacks (the number of attacks experienced in one year) has been recorded.

MS subtypes were classified as clinically isolated syndrome, relapsing remitting MS, secondary progressive MS and primary progressive MS. However, as the number of patients was little, the classification was divided into two groups for statistical significance. Clinically isolated syndrome and relapsing remitting MS were defined as relapsing MS. Secondary progressive MS and primary progressive MS were defined as progressive MS.

Clinical systems have been identified pyramidal, cerebellar, optic, bulbar, spinal system. Clinical involvement of patients was grouped as patients with single system involvement and patients with multiple system involvement.

MRI findings were recorded as optic, supratentorial, infratentorial and spinal cord involvement. MRI findings have been grouped under two groups which were single area involvement and multiple area involvement. MS patients have been categorized under attack disease course and progressive disease course groups.

Disability levels of patients were calculated by using the "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" (1983) (9). According to their EDSS score, patients were separated into two groups, which were the group scored below 3, and the group scored 3 and above. The first group was identified as a good prognosis, and the second group as a poor prognosis.

Serum levels of vitamin D have been checked at the first time of the diagnosis. 25 OH Vitamin D was measured by High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

Reference values was determined according to the laboratory of our hospital. Serum levels of vitamin D have been examined in three groups, which were assumed as very low levels of vitamin D that were below 20ng/ml, low levels of vitamin D between 20-30ng/ml and normal vitamin D levels above 30 ng/ml. Clinical system involvement, involved MRI areas, the frequency of attacks, EDSS scores, and disease progressions have been compared among these groups.

Latitude was recorded according to the regions where the patients were born and raised. The patients were separated in two groups which contained patients living below 39° latitude that received steeper sun rays as the first group, and patients living on 39° latitude and above 39° latitude that benefited less from the sun rays as the second group. Vitamin D levels have been checked in these groups. Clinical systems, involved MRI areas, the frequency of attacks, EDSS scores and disease progression have been compared among the groups. The datasets used and analysed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

Statistical Analysis

Statistical assessment was performed by using SPSS 20.0 package program. Descriptive statistics for numeric variables were presented as arithmetic mean±standard deviation and median (minimum-maximum), and it was presented as number and percentage values for categorical data. Differences between the groups with regard to categorical variables were examined with the Chi-square test. Mann Whitney-U analysis was used in the comparison of two groups with regard to numeric variables since parametric test assumptions were not met. Kruskal-Wallis analysis of variance was used in the comparison of three groups with regard to numeric variables since parametric test assumptions were not met. Statistically, the significant level was assumed as 0.05 in all tests.

Results

27.1% (n=13) of patients was male while 73.9% (n=35) was female, and the age of patients was between 20 and 70 upon their participation in this study. The mean age of patients was 39.52 ±11.10. The mean of vitamin D level was 20.57±22.01(3-125) ng/ml for patients.

According to the clinical system involvement, the rate of single system involvement was 27.1% (n=13), and the rate of two or more system involvement was 72.9% (n=35). According to the MRI, the rate of single area involvement was 50.0% (n=24), and the rate of two or more area involvement was 50.0% in the MRI (n=24).

The age of the first attack was below 30 in 41.7% of the patients (n=20), and it was above 30 in 58.3% (n=28) of the patients. 58.3% of patients had a disease period less than 5 years (n=28), while 41.7% had a disease period more than 5 years (n=20). With regard to the frequency of attacks, 41.7% of patients had less than one attack in a year (n=20), 39.6% experienced an attack once a year (n=19) and 18.8% had more than one attack in a year (n=9).

Disability was calculated with EDSS, and 91.7% of patients had scores below 3 (n=44), while 8.3% had a score of 3 and above (n=4).

While the mean of serum vitamin D levels was 20.57±22.01(3-125) ng/ml for all patients, level of vitamin D was determined as 20.69±27.63 (5-130) ng/ml in patients with an attack frequency of less than once a year. It was 19.07±16.96(3-122) ng/ml in patients with an attack frequency of one a year, and vitamin D level was determined as 23.48±19.29(16-128) ng/ml in patients with an attack frequency of more than one a year. The difference among those was not statistically significant (p=0.628). Vitamin D level was 18.55±16.92(3-114) ng/ml in patients who had less than 5 years of disease period, and vitamin D level was 23.41±27.88(3-145) ng/ml in patients who had more than 5 years of disease period. The difference among those was not determined to be statistically significant (p=0.810).

The mean serum levels of vitamin D was 13.49±7.39(3-96) ng/ml in patients with the clinical involvement of a single system. Meanwhile, the mean serum levels of vitamin D was 23.21±24.98(3-132) ng/ml in patients with two or more system involvement. There was no statistically significant difference between those (p=0.223).

The mean serum levels of vitamin D was 23.79±28.99(3-142) ng/ml in patients with single area involvement in magnetic resonance imaging, the mean serum levels of vitamin D level was 17.77±12.88 ng/ml in patients with two or more area involvement. This difference was not determined to be statistically significant (p=0.932).

The mean serum levels of vitamin D was 20.23±22.24 ng/ml in patients whose EDSS score below 3, and vitamin D level was 24.35±21.92 ng/ml in those whose EDSS score of 3 and above. EDSS score classification was not different according to vitamin D levels (p=0.654).

The mean age of patients at the time of the first attack was 36.06±8.31(16-180) in patients with very low levels of vitamin D. The mean age of patients at the time of first attack was 33.57±10.98(12-164) in those with low serum levels of vitamin D, and the mean age of the first attack was 33.46±16.61(14-158) in patients with normal vitamin D level. Therefore, the age of the first attack was not found different according to serum levels of vitamin D (p=0.61).

The mean age was 41.38±10.42 in patients with very low vitamin D levels. It was 36.74±10.94 in those with low levels, and the mean age was 41.31±12.12 in patients with normal vitamin D levels. There was no difference with regard to mean age among those with very low, low and normal vitamin D levels (p= 0.365). 40.0% of women had very low vitamin D levels (n=14), 37.1% had low levels (n=13), and 22.9% had normal levels (n=8). 15.4% of men had very low vitamin D levels (n=2), 46.2% had low levels (n=6), and 38.5% had normal levels (n=5). There was no difference between vitamin D levels of men and women (p=0.274).

Clinical data of patients has been compared according to their vitamin D levels. No difference was found between vitamin D levels, and the age of first attack(p=0.619), the frequency of attacks(p=0.431), number of involved clinical systems(p=0.151), MRI involvement classification(p=0.382) and EDSS scores (p=0.665). (Table 1)

Table 1. Clinical characteristics of Multiple Sclerosis according to vitamin D levels

		Very low vitamin D levels	Low vitamin D levels	Normal vitamin D levels	p value
		Number			
Age of the first attack	Below age 30	5 25.0%	9 45.0%	6 30.0%	0.619
	Above age 30	11 39.3%	10 35.7%	7 25.0%	
Frequency of attacks	Less than one a year	9 45.0%	6 30.0%	5 25.0%	0.431
	Once a year	5 26.3%	10 52.6%	4 21.1%	
	More than one a year	2 22.2%	3 33.3%	4 44.4%	
Clinical involvement of systems	Single system involvement	6 46.2%	6 46.2%	1 7.7%	0.151
	Two or more system involvement	10 28.6%	13 37.1%	12 34.3%	
MRI*	Single area involvement	10 43.5%	7 30.4%	6 26.1%	0.382
	Two or more area involvement	6 25.0%	11 45.8%	7 29.2%	
EDSS ^ß score	Below 3	15 34.1%	18 40.9%	11 25.0%	0.665
	3 or above 3	1 25.0%	1 25.0%	2 50.0%	

*MRI: Magnetic resonance imaging, ^ßEDSS: Expanded Disability Status Scale

No difference was found between the latitude of residence, and the age of first attack(p=0.777), the frequency of attacks(p=0.560), the number of involved systems(p=0.748), MRI involvement classification(p=0.385) and EDSS scores (p=719) (Table 2).

Table 2: Clinical data of patients according to the latitude of residence

		Patients living at latitudes below 39°	Patients living at latitudes on or above 39°	P value
		Number %		
Age of the first attack	Before age 30	11 55.0%	9 45.0%	0.777
	Above age 30	14 50.0%	14 50.0%	
Frequency of attacks	Less than once a year	12 60.0%	8 40.0%	0.560
	Once a year	8 42.1%	11 57.9%	
	More than once a year	5 55.6%	4 44.4%	
Clinical involvement of systems	Single system involvement	6 46.2%	7 53.8%	0.748
	Two or more system involvement	19 54.3%	16 45.7%	
MRI*	Single area involvement	14 60.9%	9 39.1%	0.385
	Two or more area involvement	11 45.8%	13 54.2%	
EDSS ^ß score	Below 3	23 52.3%	21 47.7%	0.719
	3 and above	2 50.0%	2 50.0%	

*MRI: Magnetic resonance imaging, ^ßEDSS: Expanded Disability Status Scale,

36% of patients living below 39° latitude had normal vitamin D levels, while 17% of patients living above 39° latitude had normal vitamin D levels. However, this result was not determined to be statistically significant.

Discussion

MS is recognized as a chronic and autoimmune disease affecting the central nervous system. In many epidemiological studies, it was shown that MS prevalence decreased with increases in vitamin D levels. As we go near the Equator, it was determined that vitamin D levels increase with the increases in the received sunlight, and that MS incidence is decreased. In our study, we aimed to evaluate the progression of MS patients according to their latitude of residence and vitamin D levels. In our study it was observed that residential areas being close to the Equator had positive effects on attack frequency and disability however it was determined that vitamin D levels do not have an effect on disease progression.

It has been reported that the MS prevalence of a region is inversely relationship to the level of sunlight of this region, always with a high level of significance, on a world scale, in the USA, in France and the United Kingdom, thus explaining the well-known link between MS risk and latitude (10,11,12,13).

While low prevalence of MS has been reported in the past in epidemiological studies performed in Turkey, which is located between 36°-42° latitudes in the northern hemisphere, these rates have been reported to increase up to levels between 41.1-101.4/100.000 in recent studies (14, 15). In a study performed in Turkey, a city in the Mediterranean Region and two cities in the Black Sea Region have been compared. The studied areas had a homogeneous population and did not receive migration, and the prevalence of MS was 52/10⁵ in Mediterranean Region, which was closer to the Equator, while it was determined as 55/10⁵ in one area in Black Sea Region and as 18.6/10⁵ in another area in Black Sea Region (16). In our study, 36% of patients living below 39° latitude had serum levels of vitamin D above 30 ng/ml, and this rate was 17.4% in patients living above 39° latitude. There was a higher rate of normal vitamin D levels in patients living below 39° latitude in our study. The frequency of attacks and EDSS score were lower in these patients.

In the study performed by Kusumadewi and colleagues in Indonesia, vitamin D level of MS patients (n=29) was determined as 18 ng/ml, and vitamin D level of the control group (n=33) was 15.7 ng/ml. The difference in levels of vitamin D between the MS group and the control group was not determined to be significant (17). This low level of vitamin D has been found to be surprising for Indonesia, which is located in the Equator and is one of the places receiving the steepest angle of sun rays. No difference was found in our study between MS and the latitude of residence. The vitamin D level was determined to be 20.57 ng/ml in MS patients in our study. This level is recognized as the lower limit of vitamin D levels. We did not know the nutrition and sun-bathing habits of our patients in our study, and generalizing this mean value for all MS patients cannot be true.

In a study performed by Burton et al., it was determined that EDSS score was higher in the group with the lower vitamin D levels upon examining EDSS scores of the two groups that included patients diagnosed with MS who were receiving vitamin D replacement (n=25) and placebo (n=24) (18). Also, it was determined that the replacement does not have an effect on EDSS score and MRI lesions upon examining EDSS scores and Gadolinium-retention MRI lesions between two groups that included patients diagnosed with MS receiving vitamin D replacement (n=28) and placebo (n=34) in a study performed by Mosayabi and colleagues (19).

In a systematic review including 12 trials and 933 people, it had been reported that vitamin D replacement did not provide an improvement in the clinical picture of the disease and caused no difference on MRI, but the studies are continuing (20). No vitamin D replacement was administered in our study, and no relation was found between vitamin D levels and clinical manifestation of MS, however, there is a need for further studies.

Limitations of the study:

Since the study was retrospective, it was not possible to obtain information about whether patients received vitamin D, seasonal D vitamin rates, daily insolation rates, and average vitamin D levels after replacement. Therefore, the effect of vitamin D replacement on clinical and MRI findings could not be evaluated.

The number of patients was low.

Repeated measurements could not be performed.

Conclusion

It has been reported that geographical residence areas and vitamin D levels affect the development risk of MS, and cold and mild climate areas far from the Equator had higher MS prevalence. There are studies reporting that vitamin D level is low in areas far from the Equator, and it poses a poor effect on MS prognosis. Furthermore, it is important to emphasize the positive effect on prognosis of vitamin D replacement in MS patients. The effect of residence area and baseline vitamin D levels at the start of disease on MS prognosis has been evaluated in our study. In conclusion, it was determined in our study that vitamin D levels do not have an effect on disease progression, however, it was observed that residential areas being close to the Equator had positive effects on attack frequency and disability.

Highlights

- The prevalence of Multiple Sclerosis (MS) can varied according to geographical features.
- Vitamin D levels have a modifying role on inflammation, demyelination and axonal injury.
- Low vitamin D levels, low exposure to sunlight may affect MS progression.
- Total 48 MS patients were evaluated, vitamin D levels and latitude of residence compared with indicators of the disease progression.
- This study failed to demonstrate to show any relationship between disease progression and vitamin D and latitude of residence.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no

References

1. Krone B, Grange JM. Paradigms in multiple sclerosis: time for a change, time for a unifying concept. *Inflammopharmacology*, 2011;19(4):187-95.
2. Mandia D, Ferraro OE, Nosari G, Montomoli C, Zardini E and Bergamaschi R. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a descriptive study. *International journal of environmental research and public health*, 2014;11(6):6417-32.
3. LILL, Christina M. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2014;5:130.
4. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology*. 2007;61(4):288–99.
5. Simpson Jr, S., Taylor, B., Blizzard, L., et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 2010;68(2):193-203.
6. Hewer S, Lucas R, van der Mei I and Taylor BV, Vitamin D and multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2013;20(5):634–41.
7. Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JW, Damoiseaux J. Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*.2009;4(8):6635.
8. Kobelt, G, Thompson, A, Berg, J. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Multiple Sclerosis*. 2017;23(18):1123–36.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*.1983;33(11):1444–52.
10. Sloka, S., Silva, C., Pryse-Phillips, W., Patten, S., Metz, L., Yong, V.W. A quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. *Can. J. Neurol. Sci*. 2011;38(1):98-105.
11. Beretich, B. D., and Beretich, T. M. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 2009;15(8):891-8.
12. Pierrot-Deseilligny, C., and Souberbielle, J. C. (). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*, 2010;133(7):1869-88.
13. Ramagopalan, S. V., Handel, A. E., Giovannoni, G., Siegel, S. R., Ebers, G. C., and Chaplin, G. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology*, 2011;76(16):1410-14.
14. Börü, Ü. T., Taşdemir, M., Güler, N., et al. Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. *Neuroepidemiology*. 2011;37(3-4):231-5.
15. Alp, R., İlhan Alp, S., Plancı, Y., Yapıcı, Z., et al. The prevalence of multiple sclerosis in the north Caucasus region of Turkey: door-to-door epidemiological field study. *NoroPsikiyatrArs*. 2012;49(4):272-5.
16. Börü, Ü. T., Bilgiç, A. B., Köseoğlu Toksoy, C., et al. Prevalence of multiple sclerosis in a Turkish city bordering an iron and steel factory. *J Clin Neurol*.2018;14(2):234-41.
17. [Kusumadewi W](#), [Imran D](#), [Witjaksono F](#), et al. Low vitamin D-25(OH) level in Indonesian multiple sclerosis and neuromyelitis optic patients. [Multiple Sclerz Related Disorder](#). 2018;25:329-33. doi:10.1016/j.msard.2018.08.030.
18. Burton JM, Kimball S, Vieth R, et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple Sclerosis. *Neurology*.2010;74(23):1852-9.
19. Mosayebi G, Ghazavi A, Ghasami K, Jand Y, Kokhaei P. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. *Immunol Invest*. 2011;40(6):627.
20. Jagannath VA1, Fedorowicz Z, Asokan GV, Robak EW, Whamond L. Vitamin D for the management of multiple sclerosis, *Cochrane Database Syst Rev*.2010;8(12):1-23.

Investigation Of The Amount Of Iodine In The Skin And Body Fluids Of Rats Used Antimicrobial Drep

Antimikrobiyal_Drep Kullanılan Ratların Derilerinde Ve Vücut Sıvılarında İyot Miktarının Araştırılması

Bayram ÇOLAK * 0000-0003-1403-6963

Mustafa ŞAHİN * 0000-0002-5107-4101

Fikret AKYÜREK ** 0000-0002-8091-7737

Bahadır ÖZTÜRK ** 0000-0003-2654-7621

Fatih ÖZCAN *** 0000-0002-1194-6745

Ömer Faruk ÇİÇEK **** 0000-0002-4675-3273

* Selçuk üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Konya

** Selçuk üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Cerrahi AD, Konya

*** Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü, Konya

**** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Konya

Yazışma Adresi: Bayram ÇOLAK

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, Konya

E-mail: bayro.99@gmail.com

Geliş Tarihi: 31/01/2020

Kabul Tarihi: 24/02/2020

Öz

Giriş ve amaç: Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) hastane kaynaklı enfeksiyonların %14'ünü oluşturmaktadır. CAE'lerinde en çok suçlanan patojenler hastaların ciltlerinde bulunan endojen patojenleridir. Bu patojenlerin çoğunun cildin yüzeyinde değil altında bulunmasından dolayı, ameliyattan önce cilde uygulanan solüsyonlarla bu patojenlerin tam olarak temizlenmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ameliyat öncesinde cildin uygun şekilde hazırlanmasının yanında ameliyat boyunca ciltten patojenlerin cerrahi alana migrasyonunu önleyecek bir yöntem olarak iyodin içeren antimikrobiyal insizyon drepleri kullanılmaktadır. Fakat bu antiseptik olarak kullanılan iyotun özellikle bebeklerde ve çocuklarda tiroid fonksiyon bozukluklarına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmada, günümüzde kullanılan iyodin içeren antimikrobiyal dreplerin vücutta iyot birikimine neden olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Kontrol grubunda 6 rat, çalışma grubunda toplam 18 rat (grup1, grup2, grup3) olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Tüm ratlar işlem öncesi 24 saat boyunca metabolik kafeslerde muhafaza edildi. Ratların hepsinin işlem öncesinde 24 saatlik idrar numuneleri ve kan numuneleri alındı. Grup 1'e 2 saat, grup 2'ye 6 saat, grup 3'e 12 saat boyunca traş edilmiş cilt yüzeyine iyodinli antimikrobiyal drep yapıştırıldı. İşlemlerin sonunda ratların 24 saatlik idrar, kan ve alınan cilt örneklerinde iyot taramaları yapıldı.

Bulgular: Çalışmada kan ve dokudaki iyot miktarlarındaki artışın grup 3'de en yüksek oranda olduğu tespit edildi. Yine anlamlı olmamakla birlikte 24 saatlik idrarda ölçülen iyot miktarının da grup 3'de belirgin oranda artış gösterdiği tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamız neticesinde bu antimikrobiyal dreplerin standart bir ameliyat süresince vücut iyot miktarında bir değişikliğe neden olmadığı, vücut iyot metabolizması açısından güvenle kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Drep, cerrahi alan enfeksiyonu, iyot

Abstract

Objective: Surgical site infections (CAE) account for 14% of nosocomial infections. The most likely pathogens in CAEs are endogenous pathogens found in the skin of patients. Because most of these pathogens are located on the surface and not under the skin, it is not possible to completely remove these pathogens with solutions applied to the skin before surgery. Therefore, in addition to the proper preparation of the skin preoperatively, iodine-containing antimicrobial incisions are used as a method to prevent the migration of pathogens from the skin to the surgical area throughout the operation. on, iodine

However, it is known that iodine used as antiseptic causes thyroid function freezes especially in infants and children. In this study, we aimed to investigate whether the iodine containing antimicrobial drepes used today cause iodine accumulation in the body.

Material and method: There were six rats in the control group and 18 rats in the study group (group1, group2, group3). All rats were kept in metabolic cages for 24 hours before the procedure. All rats received 24-hour urine and blood samples before the procedure. iodinated antimicrobial drep was applied to the shaved skin surface for 2 hours for group 1, 6 hours for group 2 and 12 hours for group 3. At the end of the procedures, iodine scans were performed on 24-hour urine, blood and skin samples.

Results: In the study, the increase in iodine levels in blood and tissue was found to be highest in group 3. In addition, it was found that the amount of iodine measured in 24-hour urine showed a significant increase in group 3, although it was not significant.

Conclusion: As a result of this study, we believe that these antimicrobial drepes do not cause any change in body iodine amount during a standard operation and can be used safely in terms of body iodine metabolism.

Key words: Drep, surgical site infection, iodine

Giriş

Cerrahi alan enfeksiyonları (CAE) hastane kaynaklı enfeksiyonların %14'ünü oluşturmaktadır. Uygun antibiyotik kullanımı ve preoperatif hazırlıkların doğru yapılmasına rağmen CAE, postoperatif dönemde morbidite, mortalite ve yüksek maliyetin başta gelen nedenlerinden olmaya devam etmektedir (1,2). CAE'lerinin önlenmesi için birçok yöntem denenmiş, preoperatif cilt hazırlama yöntemleri geliştirilmiştir. Fakat tüm bunlara rağmen CAE'lerinin önüne geçilememiştir. CAE'lerinde en çok suçlanan patojenler hastaların ciltlerinde bulunan endojen patojenleridir (3). Bu patojenlerin çoğunun cildin yüzeyinde değil altında bulunmasından dolayı, ameliyattan önce cilde uygulanan solüsyonlarla bu patojenlerin tam olarak temizlenmesi mümkün olmamaktadır (4). Ameliyattan 30-60 dakika sonra ciltte folikül ve salgı kanallarının etrafında bulunan bu bakterilerin cilt yüzeyine doğru ilerleyerek CAE'lerinin gelişmesine neden olduğu belirtilmiştir (5). Bu nedenle ameliyat öncesinde cildin uygun şekilde hazırlanmasının yanında ameliyat boyunca ciltten patojenlerin cerrahi alana migrasyonunu önleyecek bir yöntem gerekmektedir. Bunun için 1960'lardan günümüze insizyon drepleri kullanılmaktadır (6,7). Bu yapışkan plastik film tabakalar insizyon yapılacak hattı da içine alacak şekilde yapıştırılarak ciltte bulunan mikroorganizmaların insizyon hattına ilerlemesini engellemiştir (8). İlk kullanılan drepler CAE'larını engellemek yerine bakteri üremesini tetikleyerek CAE'larını arttırmıştır. Bu nedenle o yıllarda pek kullanımı kabul edilememiştir (9). Başarısız olan bu uygulamaların ardından dreplerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. İyodin içeren drepler geliştirilmiştir (11).

Bir iyodofor olan povidon-iyod 1950'li yıllardan itibaren topikal antiseptik ajan olarak çeşitli amaçlarla kullanılmıştır (12). Hala erişkinde derin doku enfeksiyonlarında güvenli ve etkili bir tedavi şekli olarak kullanılmaktadır (13). Fakat bu antiseptik ajanın özellikle bebeklerde içerdiği iyodun emilimine bağlı olarak gerçekleşen tiroid hormon fonksiyonlarında bozulmalara sebep olduğu tespit edilmiştir (14). Bu olumsuz etkiye yenidoğan bebekler yetişkinlerden daha fazla duyarlıdır. Alınan fazla miktardaki iyod özellikle yenidoğanlarda kardiyak iletim bozukluklarına, laktik asidoza, akut renal yetmezliğe, hipokalsemiye neden olabilmektedir (15).

Çalışmada, günümüzde CAE'larını önlemek için hala kullanılmakta olan iyodin içeren dreplerin, vücutta iyot birikimine neden olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışma için üniversitemizin hayvan deneyleri yerel etik kurulundan onay alındı. Hayvanların bakımı ve uygulamaları süresince, kurumsal ve ulusal yönergelere uygun olarak davranıldı. Çalışmada 24 adet yetişkin Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar standart oda şartlarında, 21°C 'de, metabolik kafeslerde muhafaza edildi. çalışma boyunca

Kontrol grubunda 6 rat, çalışma grubunda toplam 18 rat (grup1, grup2, grup3) olacak şekilde gruplar oluşturuldu. Tüm ratlar işlem öncesi 24 saat boyunca metabolik kafeslerde muhafaza edildi. Ratların hepsinin işlem öncesinde 24 saatlik idrar numuneleri ve kan numuneleri alındı. Cerrahi işlemler esnasında cilt temizliği için ratlara iyot içeren antiseptik solüsyonlar kullanılmadı.

Kontrol grubu: Bu grupta 6 rat bulunmakta idi. Genel anestezi altında ratların gövdelerinin ön yüzü traş edildi, hiçbir müdahalede bulunulmadan pansuman ile traş edilen alan kapatıldı. 12. saatin sonunda bu ratlara tekrar genel anestezi uygulandı, kan örnekleri alındı. Traş edilen gövde yüzeyinin orta bölümünden cilt ve cilt altı dokuyu içerecek şekilde 1x1 mm'lik biyopsi alındı, cilt suture edildi. Uyandırılan ratlar idrar biriktirmeleri için metabolik kafeslerine alındı, normal faaliyetlerine ve beslenmelerine devam eden ratların biriken 24 saatlik idrarları toplandı ve bu grup için çalışma sona ermiş oldu.

Grup 1: Bu grupta 6 rat bulunmakta idi. Genel anestezi altında ratların gövdelerinin ön yüzü traş edildi, tüm traş edilen alanı kaplayacak şekilde yaklaşık 2x2 cm'lik iyodin içeren antimikrobiyal drep (HITEC® Antimikrobiyal Drep, Klas Medikal, İstanbul Türkiye) yapıştırıldı. Uygulama alanı sargı bezi ile kapatıldı. Uyandırılan ve kafeslerinde normal faaliyetlerine ve beslenmelerine devam eden ratlara 2 saat sonra tekrar anestezi uygulandı ve kanları alındı, traş edilen gövde yüzeyinin orta bölümünden cilt ve cilt altı dokuyu içerecek şekilde 1x1 mm'lik biyopsi alındı, cilt suture edildi. Ratlar metabolik kafeslerine alındı, 24 saatlik idrarı toplandı ve bu grup için çalışma sona ermiş oldu.

Grup 2: Bu grupta 6 rat bulunmakta idi. Genel anestezi altında ratların gövdelerinin ön yüzü traş edildi, tüm traş edilen alanı kaplayacak şekilde yaklaşık 2x2 cm'lik iyodin içeren antimikrobiyal drep (HITEC® Antimikrobiyal Drep, Klas Medikal, İstanbul Türkiye) yapıştırıldı. Uygulama alanı sargı bezi ile kapatıldı. Uyandırılan ve kafeslerinde normal faaliyetlerine ve beslenmelerine devam eden ratlara 6 saat sonra tekrar anestezi uygulandı ve kanları alındı, traş edilen gövde yüzeyinin orta bölümünden cilt ve cilt altı dokuyu içerecek şekilde 1x1 mm'lik biyopsi alındı, cilt suture edildi. Ratlar metabolik kafeslerine alındı, 24 saatlik idrarı toplandı ve bu grup için çalışma sona ermiş oldu.

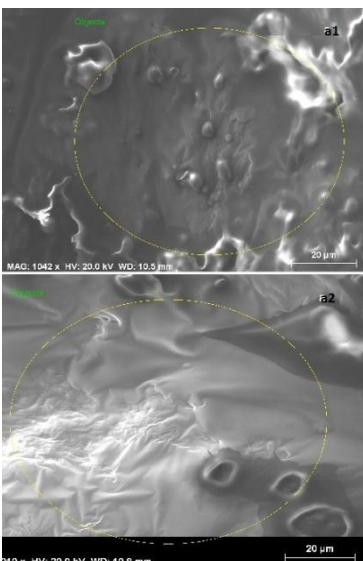
Grup 3: Bu grupta 6 rat bulunmakta idi. Genel anestezi altında ratların gövdelerinin ön yüzü traş edildi, tüm traş edilen alanı kaplayacak şekilde yaklaşık 2x2 cm'lik iyodin içeren antimikrobiyal drep (HITEC® Antimikrobiyal Drep, Klas Medikal, İstanbul Türkiye) yapıştırıldı. Uygulama alanı sargı bezi ile kapatıldı. Uyandırılan ve kafeslerinde normal faaliyetlerine ve beslenmelerine devam eden ratlara 12 saat sonra tekrar anestezi uygulandı ve kanları alındı, traş edilen gövde yüzeyinin orta bölümünden cilt ve cilt altı dokuyu içerecek şekilde 1x1 mm'lik biyopsi alındı, cilt suture edildi. Ratlar metabolik kafeslerine alındı, 24 saatlik idrarı toplandı ve bu grup için çalışma sona ermiş oldu.

24 saatlik idrar toplanmasında 0. dakika uygulamanın yapıldığı saat olarak belirlendi. Drepler, ratların toraks ve abdomen ön yüzünü kaplayacak şekilde yapıştırıldı. Çünkü dreplerin insanda kullanılan alanı toraks, abdomen, torakoabdominal alan veya bacadır. Bu anatomik bölgeler insan vücudunun geniş alanlarından birisini oluşturmaktadır. Bu nedenle ratlarda da alanı yeterince geniş tutabilmek için torakoabdominal alana yapıştırıldı.

Alınan numunelerden kan örnekleri; ICP-MS (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometri) cihazı ile değerlendirildi. Kandaki iyot miktarı ölçüldü.

Alınan numunelerden 24 saatlik idrar örnekleri; ICP-MS (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometri) cihazı ile değerlendirildi. İdrardaki iyot miktarı ölçüldü.

Alınan numunelerden tam kat deri biyopsileri; SEM-EDX (Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) Enerji yayımlı X-Işını Analizi (EDX)) ile görüntüldü. Cilt ve cilt altı dokuda iyot taraması yapıldı (şekil 1).



Şekil 1: a1:Kontrol grubundan bir doku örneğinin SEM-EDX görüntüsü. b1:Kontrol grubundan bir doku örneğinin analiz sonucu. İyot görülmemektedir. a2:Grup 3'den alınan bir doku örneğinin SEM-EDX görüntüsü. b2:Grup 3'den alınan bir doku örneğinin analiz sonucu. İyot düzeyinde artış tespit edilmiştir.

İstatistik: Analizler, Windows 21.0 sürümü için SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar standart hatalarıyla (SE) ortalama değerler olarak rapor edilir. Değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Wilcoxon signed rank testi grup içi karşılaştırmaları yapmak için kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayan gruplar arasındaki farkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ancak, gruplar arasındaki verilerin karşılaştırılması tek yönlü ANOVA ile yapıldı. Varyansların homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. Tam hane'nin T2'si, varsayılmayan eşit farklılıklar nedeniyle gruplar içindeki farklılıkları belirlemek için post hoc testleri olarak kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmada kullanılan 24 rat içerisinde ölüm tespit edilmedi. Ratların işlem öncesinde kuyruk kanlarından çalışılan iyot miktarı ile çalışmanın sonrasında alınan kuyruk kanlarından çalışılan iyot miktarı karşılaştırıldığında; kontrol grubu, grup 1 ve grup 2'de anlamlı bir değişiklik tespit edilmez iken grup 3'te çalışma öncesi kan iyot miktarında anlamlı bir artış tespit edilmiştir ($p < 0,03$) (tablo 1).

Tablo1: Kontrol grubu, grup1, grup 2 ve grup 3'deki ratların işlem öncesinde ve işlem sonrasında kuyruk kanlarından çalışılan iyot miktarları

	İşlemden önce çalışılan kan iyot düzeyleri	İşlemden sonra çalışılan kan iyot düzeyleri	P değeri
Kontrolgrubu (n=6)	73.5±5.5	85±8.8	0.17
Grup 1 (n=6)	71.2±14.1	79.7±15	0.12
Grup 2 (n=6)	77.9±11.3	110.2±6.8	0.05
Grup 3 (n=6)	65.6±2.9	862.6±180.5	0.03

Değerler mean±standard error olarak verilmiştir. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

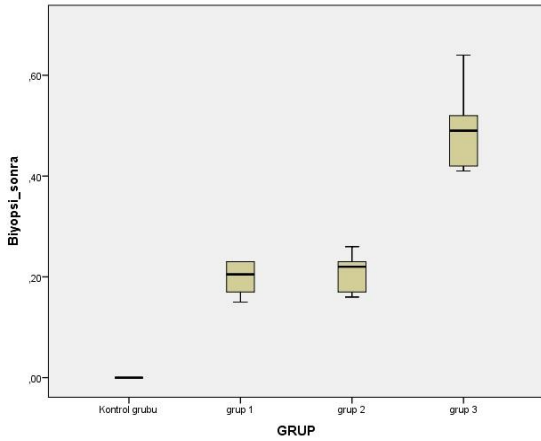
Ratların çalışma öncesinde biriktirilen yirmi dört saatlik idrarındaki iyot miktarı ile çalışmanın sonrasında biriktirilen yirmi dört saatlik idrarındaki iyot miktarlarına bakıldığında; grupların hiç birisinde anlamlı bir artış tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 2: Kontrol grubu, grup1, grup 2 ve grup 3'deki ratların işlem öncesinde ve işlem sonrasında 24 saatlik idrarlarından çalışılan iyot miktarları

	İşlemden önce çalışılan 24 saatlik idrarda iyot düzeyleri	İşlemden sonra çalışılan 24 saatlik idrarda iyot düzeyleri	P değeri
Kontrol grubu (n=6)	485,4±49,6	511,5±58,2	0,46
Grup 1 (n=6)	558,8±43,9	611,9±45,1	0,25
Grup 2 (n=6)	529,9±56,4	625,5±89,7	0,12
Grup 3 (n=6)	509,1±39	1192,5±192,1	0,05

Değerler mean±standarderror olarak verilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

Çalışma öncesi ve çalışma sonrasındaki kan ve idrar iyot miktarları gruplar arasında değerlendirildiğinde; gruplar arasında çalışmanın öncesindeki ölçülen kan ve idrar iyot miktarları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çalışmanın sonrasında alınan kan ve idrar örneklerindeki iyot miktarları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonunda ratlardan alınan doku örneklerinde de anlamlı iyot artışı tespit edildi (p<0,001) (şekil 2).



Şekil 2: Kontrol grubu, grup 1, grup 2, grup 3 de, çalışma sonrasında ratların doku örneklerinde ölçülen iyot düzeyleri

Çalışma öncesinde ve çalışmanın sonrasında alınan idrar ve kan numunelerindeki iyot miktarlarındaki değişim değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi.

Gruplar arasındaki çalışmanın sonrasında alınan kan, idrar ve doku numunelerindeki iyot miktarlarında istatistiksel olarak farkı oluşturan grup araştırıldığında; kandaki iyot miktarındaki farkın kontrol grubu ile grup 3, grup 1 ile grup 3 arasında olduğu tespit edildi. Gruplar arasındaki çalışmanın sonrasında alınan kan, idrar ve doku numunelerindeki iyot miktarlarındaki değişimin incelenmesinde istatistiksel olarak farkı oluşturan grup araştırıldığında; kandaki iyot miktarındaki değişimin farkının kontrol grubu ile grup 3, grup 1 ile grup 3 arasında olduğu tespit edildi. Doku biyopsilerinde ölçülen iyot miktarları açısından grup 1 ve grup 2 arasında fark yok iken, grup 3 ile diğer tüm gruplar arasında fark tespit edildi (tablo 3).

Tablo 3: Grupların işlem sonrası kan, idrar, doku iyot değerleri, kan ve idrar iyot düzeyindeki değişim değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup	Grup	P değeri
İşlemden sonra çalışılan kan iyot düzeyleri	Kontrol	Grup 1	1
		Grup 2	0,26
		Grup 3	0,04
	Grup 1	Grup 2	0,49
		Grup 3	0,04
İşlemden sonra çalışılan 24 saatlik idrarda iyot düzeyleri	Grup 2	Grup 3	0,05
	Kontrol	Grup 1	0,75
		Grup 2	0,9
		Grup 3	0,09
	Grup 1	Grup 2	1
İşlemden sonra çalışılan dokudaki iyot seviyesi		Grup 3	0,16
	Grup 2	Grup 3	0,17
	Kontrol	Grup 1	p<0,001
		Grup 2	0,002
		Grup 3	p<0,001
İşlemden sonra çalışılan kan iyot düzeyindeki değişim	Grup 1	Grup 2	1
		Grup 3	0,001
	Grup 2	Grup 3	0,001
	Kontrol	Grup 1	1
		Grup 2	0,61
İşlemden sonra çalışılan 24 saatlik idrar iyot düzeyindeki değişim		Grup 3	0,04
	Grup 1	Grup 2	0,38
		Grup 3	0,04
	Grup 2	Grup 3	0,05
	Kontrol	Grup 1	1
		Grup 2	0,91
		Grup 3	0,15
	Grup 1	Grup 2	0,98
		Grup 3	0,17
	Grup 2	Grup 3	0,21

Değerler mean±standarderror olarak verilmiştir. P<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir

Çalışmada kan ve dokudaki iyot miktarlarındaki artışın grup 3'de en yüksek oranda olduğu tespit edildi. Yine anlamlı olmamakla birlikte 24 saatlik idrarda ölçülen iyot miktarının da grup 3'de belirgin oranda artış gösterdiği tespit edildi.

Tartışma

Yapılan ameliyatları takip eden ilk otuz gün içinde kesi yerinde ve cerrahi girişimde bulunulan ve ya girişim sırasında manüple edilen organ ve alanda gözlenen enfeksiyonlara CAE denir. Vücut içine implant, protez gibi yabancı cisim konulan hastalarda bu süre bir yıla çıkmaktadır (16). Her ameliyat türünde cerrahi alan enfeksiyonu riski farklı oranlarda görülmektedir. Değişik çalışmalarda CAE riski %1 ile 40 arasında değişen oranlarda görüldüğü belirtilmektedir (17). Temiz cerrahi operasyonlarda CAE oranı düşmektedir. Bunun yanında fitik cerrahisi, kardiyak cerrahi, total kalça ve diz protezlerinin uygulandığı serilerde CAE insidansı %5, mide ameliyatlarından sonra %19 oranında bildirilmiştir (17,18). CAE için risk faktörleri iki ana başlık altında tanımlanmıştır. Hastaya ait riskler (yaş, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, steroid kullanımı, immünsüpresif kullanımı, beslenme gibi) ve operatif sürece ait (cerrahi aletlerin sterilizasyonu, cerrahi kıyafetler, el yıkama, insizyon bölgesinin hazırlanması, cilt hazırlığı, profilaksi gibi) risklerdir. CAE'lerinin önlenmesi için insizyon bölgesinin hazırlanmasına büyük önem verilmiştir.

Hastalara preoperatif antiseptik duş aldırılmış ve özellikle temiz yaralarda hastaların ciltlerindeki koloni sayısının neden olduğu enfeksiyonun belirgin düzeyde azaltıldığı gösterilmiştir (19). Bunun yanında antiseptik banyonun klinik uygulamada CAE'ünü azalttığını gösteren yayınlar da vardır, hiçbir değişikliğe neden olmadığını bildiren yayınlar da vardır (20,21). CAE'ünü azaltmak için ciltteki kılların temizliği yapılmıştır. Traşların jilet veya bistüri yerine makine, tüy dökücü krem veya makas ile yapılması önerilmiştir (22). Çünkü mikroskopik kesilerde bakteri kolonizasyonu artmakta ve traş ile ameliyat süresi arasındaki süre uzadıkça da bakteri kolonizasyonu da artmaktadır (22). Cerrahi girişimden hemen önce yapılan traşlarda CAE görülme oranı %1-2 iken 24 saat önce yapılan traşlarda CAE görülme riski yedi kat arttığı gösterilmiştir (23). Tüm bunların yanında CAE'ları için en büyük risk faktörü kişinin kendi cilt florasıdır. Ameliyat öncesinde iyi hazırlanmamış ciltten bu mikroorganizmalar kolaylıkla cerrahi alana geçebilmektedirler. Bu nedenle operasyon öncesi insizyonun yapılacağı cilt üzerinin uygun antiseptik solüsyonlarla temizlenmesi gerektiği belirtilmektedir (23). CAE'lerinin oluşumunda önemli bir kaynak olan cilt florasının, endojen ve eksojen kontaminasyon riskinin azaltılması için cilt temizliği yapılması gerekmektedir. Bunun için su, su ve sabun, %2'lik klorheksidin glukonat, %4'lük klorheksidin glukonat, povidin iyot gibi antiseptik solüsyonlar kullanılmıştır (24). Solüsyonlar içinden povidin iyot, geniş spektrumlu bakterisidal ve fungusidal aktivitesi nedeniyle 1950'den beri yaygın olarak kullanılmaktadır (12). CAE'lerinin önlenmesi için yapılan tüm bu uygulamaların yanı sıra cerrahlar bundan yaklaşık elli yıl önce operasyonlarda ameliyat sahasına ek koruma sağlamak için cerrahi kesi örtülerini kullanmayı tercih etmişlerdir (12).

Günümüze kadar yapılmış birçok çalışmada bu insizyon dreplerin CAE üzerine koruyucu etkileri üzerinde durulmuştur. Bir Cochrane review çalışmasında drep uygulanan olgularla uygulanmayan olgular karşılaştırılmış insizyon drep kullanılan olgularda CAE riskinin arttığı belirtilmiştir (4). Fakat bu durumun o dönemlerde kullanılan dreplerin kalitesi ile ilgili olduğu belirtilmekteydi. Yine aynı çalışmada iyodin içeren drepler ile drep kullanılmayan hastalar arasında CAE açısından anlamlı bir fark tespit edilmediği belirtilmiştir (4). Bunun yanında iyodin içeren dreplerin kullanıldığı hastalarda CAE'lerinde anlamlı düşüşün tespit edildiğini bildiren çalışmalar da olmuştur (25). Tüm bu tartışmalı sonuçlara karşılık National Institute for Health and Care Excellence (NICE), eğer bir cerrahi girişimde insizyon drep kullanılacak ise iyodin içeren dreplerin kullanılması gerektiğini belirtmiştir (26).

İnsizyon drepleri ile yapılan çalışmalarda insizyon dreplerinin CAE'ları üzerine etkileri araştırılmış fakat insizyon dreplerinin komplikasyonları, özellikle iyodin içeren dreplerin vücut iyot dengesi üzerine etkilerini bildiren çalışmalar yok denecek kadar azdır. Çalışmamızda önemli ve ele alınmamış bir konu olarak iyodin içeren dreplerin doku ve vücut sıvılarındaki iyot düzeyleri üzerine etkilerini değerlendirdik.

Farklı iyodin içeren drepler ile yapılan çalışmalarda iyodin ve sodyum iyodinin zamanla yavaş bir şekilde cilde yayıldığı belirtilmektedir (27). Yapılan ex vivo bir çalışmada, eksize edilen insan derisine 6 saat süreyle iyodin içeren drep uygulanmış ve ardından derideki iyot konsantrasyonu ölçülmüştür. Derideki iyot konsantrasyonu cildin ilk 100µm'lik bölgesinde en yüksek oranda tespit edilmiştir (27). Çalışmada kesitsel olarak derideki iyot konsantrasyonları ölçülmedi. Tam kat deri biyopsisinin tüylü yüzeyinde kalıntı olarak iyot bulunabileceği düşüncesiyle deri altından ve etrafındaki yüzeyden iyot ölçümleri yapıldı. Yine iyotun derideki geçirgenliğinin değerlendirildiği çalışmalarda 6 saat derinin muamele edilmesinin ardından incelemeler yapılmıştır (27). Biz de çalışmada en fazla on iki saate kadar uygulama süresini belirledik. Doku incelemelerinde tüm gruplarda iyot tespit edildi fakat anlamlı olarak iyot miktarındaki artış 12 saatin sonunda gözlemlendi.

İdrar iyot konsantrasyonu, vücuttaki iyot düzeyinin en iyi göstergesi olarak kabul edilmektedir (28). Yine Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu (UNICEF) ve İyot Yetersizliği Bozukluklarının Kontrolü Uluslararası Konseyi (ICCIDD) tarafından, okul çocuklarında ve yetişkinlerde iyot alım bozukluklarının tespitinde idrar tetkikinin kullanılması tavsiye edilmektedir (29). Sağlıklı genç kişilerde yapılan idrar taraması sonuçlarında bile tüm kişilerde idrarda değişen düzeylerde iyot tespit edilmiştir (30). Aynı çalışmada idrarda yüksek düzeyde iyot oranı (%45,9) tespit edilen gönüllüler de vardır (30). Çalışmada kontrol grubundaki ratların idrarlarında iyot görülmesini çalışma süresince ratların almakta oldukları diyet ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Her ne kadar tüm grupların kan ve idrar tetkiklerinde iyot tespit edilse de istatistiksel olarak kontrol grubu ile aralarında fark tespit edilmedi.

Sonuç

İyodin içeren drepler geçmişten günümüze CAE'larının önlenmesi için kullanılmış ve hala aktif olarak birçok klinikte kullanılmaktadır. Çalışmamız neticesinde bu antimikrobiyal dreplerin standart bir ameliyat süresince vücut iyot miktarında bir değişikliğe neden olmadığı, vücut iyot metabolizması açısından güvenle kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Referanslar

1. Coello R, Charlett A, Wilson J et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. J Hosp Infect 2005; 60: 93–103.
2. Wilson MA. Skin and soft-tissue infections: impact of resistant gram-positive bacteria. American Journal of Surgery, 2003; 186: 35–43.
3. Altemeier WA, Culbertson WR, Hummel RP. Surgical considerations of endogenous infections—sources, types, and methods of control. Surg Clin North Am 1968; 48: 227–240.
4. Webster J, Alghamdi A. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. Cochrane Database SystRev 2013; issue 1: CD006353.
5. Johnston DH, Fairclough JA, Brown EM, et al. Rate of bacterial recolonization on the skin after preparation: Four methods compared. Br J Surg 1987;74:621.
6. Pace WG. A newtransparentplasticsurgicaldrape. Am J Surg1960; 100:590.
7. French MLV, Eitzen HE, Ritter MA. The plastic surgical adhesive drape: An evaluation as a microbial barrier. Ann Surg 1976; 184: 46-49.
8. Ha'eri GB. The efficacy of adhesive plastic drapes in preventing wound contamination. Int Surg1983;68:31-32.
9. Marples RR, Klegman AM. Growth of bacteria under adhesive tapes. Arch Dermatol 1969; 99: 107-110.
10. Alexander JW, Aerni S, Plettner JP. Development of a safe and effective one-minute preoperative skin prepatation. Arch Surg1985; 120: 1357-136.
11. Eyberg C, Morse D, Olson L et al. An in vitro study to compare the antimicrobial activity of three antimicrobial surgical incise drapes. In: Abstracts of the Nineteenth Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), San Diego, CA, 2009. Abstract 307.
12. Durani P, Leaper D. Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. Int Wound J 2008;5:376-87.
13. Labbé G, Mahul P, Morel J, Jospe R, Dumont A, Auboyer C. Iodine intoxication after subcutaneous irrigations of povidone iodine Ann Fr Anesth Reanim 2003;22:58-60.
14. L'Allemand D, Gruters A, Beyer P, et al. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. Horm Res 1987;28:42-9.
15. Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, et al. Iodine-induced hypothyroidism. Thyroid 2001;11:501-510.
16. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LJ, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. AJIC 1999; 27:97-134.
17. Martorell C, Engelman R, Corl A, Brown RB. Surgical site infections in cardiac surgery: an 11-year perspective. Am J Infect Control 2004; 32:63-8.8.
18. Tolga Özmen, Mirkhalig Javadov, Cumhur S. Yeğen. Factors affecting surgical site infection rate after elective gastric cancer surgery. Ulus Cerrahi Derg 2016; 32: 178-184.
19. Kaiser AB, Kernodle DS, Barg NL, Petracek MR. Influence of preoperative showers on staphylococcal skin colonization: a comparative trial of antiseptic skin cleansers. Ann Thorac Surg 1988; 45: 35-38.
20. Garibaldi RA, Skolnick D, Lerer T, Poirot A, Graham J, Krisuinas E, et al. The impact of preoperative skin disinfection on preventing intraoperative wound contamination. Infect Control Hosp Epidemiol 1988; 9: 109-113.
21. Earnshaw JJ, Berridge DC, Slack RC, Makin GS, Hopkinson BR. Do preoperative chlorhex
22. Chosky SA, Modha D, Taylor GJ. Optimisation of ultraclean air. The role of instrument preparation. J Bone Joint Surg Br 1996; 78: 835-837
23. Hardin WD, Nichols RL. Handwashing and patient preoperative skin preparation. In: Malangoni MA, Ed. Critical issues in Operating room Management. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; p. 133-149
24. Dönmez YC. (2016), Ameliyat Öncesi Cilt Hazırlığı, Türkiye Klinikleri Surgical Nursing, 2(2): 11-15.
25. Parks, PJ, Babadjanian, C, Johnson, EJ, and Walters, SA. Infection reduction with antimicrobial-impregnated incise oils [Poster]. In: European Bone and Joint Infection Society, 26th annual meeting, Corfu, Greece, 20-22 Sep 07. Vienna: European Bone and Joint Infection Society; 2007
26. National Institute for Health and Care Excellence. Prevention and Treatment of Surgical Site Infection, Clinical Guideline October 2008. [https:// www.nice.org.uk/guidance/cg74](https://www.nice.org.uk/guidance/cg74).
27. Casey AL, Karpanen TJ, Nightingale P, Conway BR,T. Elliott SJ. Antimicrobial activity and skin permeation of iodine present in an iodine-impregnated surgical incise drape. Antimicrob Chemother 2015; 70: 2255–2260
28. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. Geneva: World Health Organization; 1994. WHO Document WHO/NUT/94.6.
29. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2001. WHO Document WHO/NHD/01.1.
30. Yozen Fuse, Nanako Saito, Toshiko Tsuchiya, Yoshimasa Shishiba, Minorulrie. Smaller Thyroid Gland Volume with High Urinary Iodine Excretion in Japanese School children: Normative Reference Values in an Iodine-Sufficient Area and Comparison with the WHO=ICCIDD Reference. THYROID 2007; 17(2): 145-155.

Could C-Reactive Protein/Prealbumin Ratio Predict The 48-Hour Mortality Of Intensive Care Patients? A Retrospective, Observational Cohort

C-Reaktif Protein/Prealbumin Oranı Yoğun Bakım Hastalarının 48 Saatlik Mortalitesini Tahmin Edebilir mi? Retrospektif Kohort

Öz

Amaç: Yoğun bakımdan taburculuk sırasında devam eden inflamasyonun mortalite üzerindeki önemi yeterince tanımlanmamıştır. C-reaktif protein (CRP) ve albümin seviyeleri, inflamasyonu göstermek için iyi belirteçlerdir. Yüksek inflamasyon ve inflamasyonla birlikte görülen yetersiz beslenme, mortaliteyi daha da artırır. Prealbumin düzeyleri de çeşitli hasta gruplarında mortalite tahmini için kullanılmıştır. Çalışmamızda hastaların prealbumin, CRP ve albümin düzeylerinin yoğun bakım mortalitesini 48 saat önce tahmin etmesini öngörmeyi amaçladık.

Yöntemler: Hastaların demografik özellikleri, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skorları, CRP, albümin ve prealbumin değerleri yoğun bakıma kabul ve yoğun bakım ünitesinden taburculuktan 48 saat önce değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 103'ü kadın ve 124'ü erkekti. 128 hasta kaybedildi ve 99 hasta taburcu edildi. Gruplar arasında APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Prealbumin (7.8 mg / dL) ($P \leq 0.0001$) ve albümin (2.1 g / dL) ($P \leq 0.0001$) düzeyleri, sağkalım grubuna göre kaybedilenler grubunda anlamlı olarak düştü. Kaybedilen hasta grubunda CRP ($P \leq 0.0001$), CRP / Albumin ($P \leq 0.0001$) ve CRP / Prealbumin ($P \leq 0.0001$) düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. CRP / Prealbumin düzeylerinin mortalitenin öngörülmesinde yüksek duyarlı (% 82.8) ve yüksek özgül (% 89.9) olduğu bulunmuştur.

Sonuç: CRP / Prealbumin düzeyi yoğun bakım ünitesinde 48 saat öncesinde mortaliteyi öngörmeye etkili bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, Mortalite , Prealbumin

Abstract

Objective: Significance of ongoing inflammation on mortality after ICU discharge is poorly described. C-reactive protein (CRP) and albumin levels are good markers for detecting inflammation. High inflammation and associated malnutrition further increase the risk of mortality. Prealbumin levels are used for prediction of mortality in various patient groups. In our study, we aimed to predict the mortality of patients with prealbumin, CRP and albumin levels.

Methods: CRP, albumin and prealbumin values of the patients were evaluated after admission and 48 hours before the exit.

Results: 103 patients were female and 124 were male. 128 patients died and 99 patients were discharged. There was no significant difference between the APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II scores.

Cihangir DOĞU* 0000-0003-2581-541X

Pakize ÖZÇİFTÇİ YILMAZ** 0000-0002-3420-0460

Ahmet BİNDAL *** 0000-0002-1971-6856

Esra ÇAKIR * 0000-0002-6992-5744

Zeynep AKÇABOY **** 0000-0003-0748-7889

Işıl ÖZKOÇAK TURAN ***** 0000-0002-0405-0107

* Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

** Aydın Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

*** Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

**** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

***** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Cihangir DOĞU

Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

Çankaya/ANKARA

E-mail: cihangirdogu@gmail.com

Geliş Tarihi: 11/02/2020

Kabul Tarihi: 02/03/2020

Prealbumin (7.8 mg/dL) ($P \leq 0.0001$) and albumin (2.1 g/dL) ($P \leq 0.0001$) levels were significant lylower in the exitus group compared to the survival group. CRP ($P \leq 0.0001$), CRP/Albumin ($P \leq 0.0001$) and CRP/Prealbumin ($P \leq 0.0001$) levels were significantly higher in the exitus group. CRP/Prealbuminlevelswerefoundto be highly sensitive (82.8%) and high ly specific (89.9%) in predicting mortality.

Conclusion: CRP/Prealbuminlevel is an effective parameter for predicting mortality with in 48 hours in the intensive careunit.

Key words: C-reactive protein, Mortality, Prealbumin

Giriş

İnflamasyon, doku hasarı ve enfektif süreçler sırasında gelişen konak yanıtıdır. Yüksek ve şiddetli inflamatuvar yanıt ile organ yetmezlikleri gelişir ve mortalite artar. C-reaktif protein (CRP) inflamasyonun takibinde kullanılabilen ve yoğun bakım ünitelerinde kolayca izlenebilen bir biyobelirteçtir(1). Taburculuk sırasında yüksek CRP seviyeleri dâhili ve cerrahi yoğun bakım hastalarının mortalitesini gösteren bir parametredir. Yüksek CRP seviyelerinin hastaneye yeniden yatış ve hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu gösteren yayınlar mevcuttur (2,3).

Albümin de negatif akut faz reaktanı olarak akut inflamasyonun bir göstergesidir. Hipoalbüminemi seviyesi, inflamatuvar yanıtın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (4). İskemik serebral hastalıkta düşük albümin düzeyleri uzun dönem kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (5). Albümin düzeyi miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite oranı ile ters ilişkili olduğu da bildirilmiştir (6,7). Kritik hastalarda beslenme yetersizliği, yüksek mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Çocuklarda yetersiz beslenme mekanik ventilatör ihtiyacını, hastanede yatışı süresi ve mortaliteyi uzattığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8)

CRP/Prealbumin (C/P) düzeylerinin geriatrik hastalarda da mortalite ve septik hastaların 90 günlük mortalitesi için etkinliği üzerine çalışmalar bulunmaktadır (9,10).

Biz bu çalışmamızda yoğun bakımlarda tedavi edilen hastaların, CRP ve CRP / Albumin'in (C/A) düzeylerinin 48 saat içindeki mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini ve bu iki belirtinin hangisinin mortaliteyi öngörmeye üstün olduğunu göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hasta seçimi

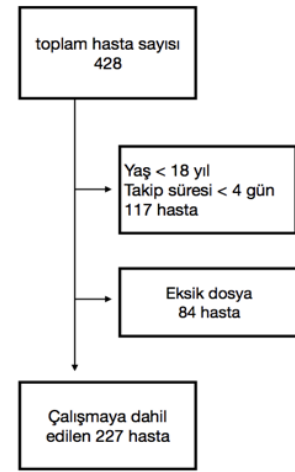
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayının alınmasını takiben (1 Ekim 2015 tarih, no:602) retrospektif olarak planlanan çalışmamızda Mart 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesinde (kapalı yoğun bakım, toplam 38 yataklı ve karma hasta kabul etmekte) tedavi edilen 428 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma parametreleri

Hastaların yoğun bakım dosyaları, takip çizelgeleri ve laboratuvar sonuçları incelendi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Yoğun bakıma kabul sırasında ve taburculuktan 48 saat önce APACHE II skorları, CRP, prealbumin ve albümin değerleri kaydedildi.

Dâhil etme ve hariç tutma kriterleri

Medikal kayıtlarda eksikleri olmayan ve dört günden uzun kalan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dâhil edildi. 428 hastadan 18 yaşından küçük olan ve 4 günden daha kısa süre yoğun bakım yatışı olan 117 hasta çalışmadan çıkarıldı. Medikal kayıtları eksik olan 84 hasta da çalışmaya dâhil edilmedi. Son istatistikî analiz 227 hasta ile yapıldı. Çalışma akış şeması Şekil-1 de sunulmuştur.



Şekil-1 Akış şeması

Laboratuvar parametreleri

Hastaların kliniğimize kabulünü takiben rutin laboratuvar testleri ile Albumin, CRP ve Prealbumin düzeylerinin takibine başlandı ve haftada iki kez takip edildi. Yoğun bakıma yatışın ardından nutrisyon ekibi tarafından hastalar değerlendirildi ve beslenme programı enerji ihtiyacına göre hesaplandı. Nutrisyon ekibi, beslenme eksikliklerinde göre enerji ihtiyaçlarını düzenleyerek gerekli nutrisyon programını uyguladı. Çalışmamızda taburcu edilen ve ölen hastaların başvuru sırasında ve taburculuktan 48 saat önceki albümin, prealbumin ve CRP değerleri karşılaştırıldı ve C/A ve C/P oranları hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Veriler, IBM SPSS 24.0 ve MedCalc 15.8 istatistik paket programları kullanılarak analiz edildi. Nitel verilerin yanı sıra tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare (seçenekler2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin grup içi karşılaştırması için Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenlerin ayırt edilmesini belirlemek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi yöntemi kullanılmıştır.

0.05'ten küçük olasılık (P) değerleri anlamlı ve gruplar arasında fark var, p değerleri 0.05'in üzerinde olduğunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 69 yıl, APACHE II skoru 17.2 ve ortalama yoğun bakım yatış süresi 35.4 gün olarak bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Gruplarının demografik özellikler ve APACHE II skorları açısından karşılaştırılması (ort.±SD).

		Kaybedilen Grubu (% 56) (n=128)	Taburcu Grubu (% 43) (n=99)	P
Cinsiyet	Kadın	55 (%43,0)	48 (%48,5)	0,408 ^a
	Erkek	73 (%57,0)	51 (%51,5)	
Yaş (yıl)		70,3 ± 16,3	67,6 ± 19,4	0,583 ^b
APACHE II		18,0 ± 7,6	16,1 ± 7,1	0,054 ^b

a: Chi-Square Test,

b: Mann Whitney-U Test

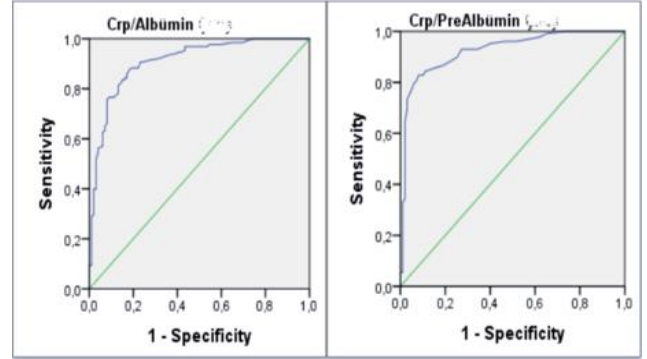
Tablo 2, hasta gruplarının biyokimyasal parametrelerini, biyokimyasal değerlere göre hesaplanmış oranlarını ve sonuç olarak elde edilen istatistiksel anlamlılık P değerlerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Kaybedilen hasta grubundaki hastaların prealbumin ve albümin düzeyleri taburculuk grubundan anlamlı derecede düşük iken; CRP, CRP/Prealbumin ve CRP/Albumin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti.

Tablo 2. Grupların taburculuk öncesi biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (Ort. ± SD)			
	Eksitus	Taburcu	P
Prealbumin* (mg/dL)	7,8 ± 4,0	14,1 ± 5,9	0,0001 ^a
Albümin*(g/dL)	2,1 ± 0,5	2,7 ± 0,5	0,0001 ^a
CRP* (mg/L)	196,1 ± 80,8	71,0 ± 62,2	0,0001 ^a
CRP/Albümin* (mg/L:g/dL)	101 ± 55	29 ± 28	0,0001 ^a
CRP/PreAlbümin* (mg/L:mg/mL)	34 ± 26	7 ± 9	0,0001 ^a

*p< 0.05:Kaybedilen hastalar vs. yaşayan hastalar grubu

a: Mann Whitney-U Test

Mortalite için yapılan Reciever Operational Curve (ROC) analizinde, prealbumin için kesme noktasının 9.3 mg/dL olduğu (eğri altındaki alan, AUC = 0.830, P = 0.0001,% 95 güven aralığı (CI): 0.775-0.876), albümin için 2.4 g/dL (AUC = 0.793, P = 0.0001,% 95 CI: 0.735–0.844) CRP için 98 mg/L, (AUC = 0.903, P = 0.0001,% 95 CI: 0.857-0.938), CRP / Albümin oranı için 44 (AUC = 0.910, P = 0.0001,% 95 CI: 0.865–0.944) (Şekil 2-a) ve CRP / Prealbumin oranı için de 13 (AUC = 0.927, P = 0.0001,% 95 CI: 0.885–0.957) (Şekil 2-b) gösterilmiştir. CRP / prealbumin oranının daha yüksek AUC değerine sahip olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2. Mortalite (a) CRP / Albumin oranı ve (b) CRP / Prealbumin oranı için ROC analizi.

CRP / Albümin oranı için eğrinin altındaki alan 0.910 . CRP / Albümin oranı için eğrinin altındaki alan 0.927. CRP: C-Reaktif Protein

Parametrelerin kesme değerleri ve tahmini göreceli risk oranları Tablo 3'te verilmiştir. CRP / Prealbumin oranının özgülüğü ve olumlu tahmin edici değeri CRP/Albumin oranından daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3 :Parametrelerin Tahmini Relatif Risk (ODDsRatio) Oranları						
	Kesme değeri	OddsRatio (OR)	P	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPV NPV
Prealbumin (mg/dL)	9,3	9,262	0,0001	75,8	74,7	79,5 70,5
Albümin (g/dL)	2,4	6,949	0,0001	74,2	70,7	76,6 68,0
CRP (mg/L)	98	38,183	0,0001	90,6	79,8	85,3 86,8
CRP/Albümin (mg/L:g/dL)	44	29,474	0,0001	87,5	80,8	85,5 83,3
CRP/Prealbumin (mg/L:mg/dL)	13	42,882	0,0001	82,8	89,9	91,4 80,2

PPV: PositivePredictive Value, NPV: NegativePredictive Value

Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakımda ölen hastalarda prealbumin ve albümin düzeylerinde azalma saptadık. CRP, CRP/Albumin ve CRP/Prealbumin seviyelerinin de arttığını gösterdik. Ayrıca CRP / Prealbumin oranının, CRP / Albumin oranına göre 48 saat öncesinde mortaliteyi göstermede daha hassas ve özgül olduğunu bulduk.

Devran ve ark. sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada yatışı takiben ilk beş günde içinde ölçülen CRP değerleri ile mortalitenin öngörülebildiğini daha önce belgelemiştir (2). Araştırmacılar ölen hastalarda CRP değerlerini 105 mg/L olarak bulmuş ve 100 mg/L'nin üzerindeki değerleri mortalite için yüksek riskli olarak değerlendirmiştir. Otavio ve ark(10) taburculuk sırasında 77 mg/L'nin üzerindeki CRP değerinin 90 günlük mortalite de artışla sonuçlandığını göstermiştir. Çalışmamızda taburculuk öncesi 48 saat içindeki yüksek CRP düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca ölen hastalarda ortalama CRP değerini 196 mg / L olarak bulduk. 98 mg/L üzerindeki değerlerin mortaliteyi 38 kat arttırdığını gösterdik.

Albümin negatif akut faz reaktandır ve çeşitli hasta gruplarında albümin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir (11-13). Septik hastaların 90 günlük mortalitesini değerlendiren bir çalışmada, kaybedilen hastaların ortalama albümin değerlerinin 2.2 g/dL olduğu, mortalite için de kesme değerinin 2.5 g/dL olduğu bildirilmiştir(10). Vincent ve ark. yayınladığı metaanalizde hipoalbumineminin yoğun bakım hastalarında tüm klinik spektrum, mortalite, morbidite, hastanede kalış ve yoğun bakımda kalış süresini olumsuz etkilediğini bildirmiştir (14). Hipoalbuminemi akut faz prosesleri sonrası inflamatuvar mediatör salınımına ikincil olarak azalmış albumin sentezi, vaskülerkapillerden kaçak ve renal hasarı takiben böbrekten kayıplar ile oluşmaktadır (15). Düşük albümin seviyeleri koloid basınçta ve antioksidan etkide azalma ile veya devam eden inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir(14). Benzer olarak çalışmamızda albümin düzeylerinin 2,1 g/dL'in altında olmasının mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca albümin değerinin 2,4 g/dL'ün altında olmasının mortalitede 6,9 kat artışa sebep olduğu görülmüştür.

Yoğun bakım hastalarında prealbumin önemli bir biyobelirteçtir. Büyük bölümü karaciğerde sentezlenir. Normal konsantrasyonu 20-40 mg/dLdir (16,17). Prealbumin serum düzeyi kalori ve protein alımıyla artmakta malnütrisyon ile azalmaktadır (18). Negatif akut faz reaktandır ve inflamasyonun başlaması ile üretimi azalmaktadır (19). Vasküler permeabilitenin azalması ile de serum düzeyi düşer (20). Akut faz reaktanı olan ve inflamatuvar yanıtını da gösteren prealbuminin düşüklüğü çeşitli çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (21, 22).Mittman ve ark. diyaliz hastalarında serum prealbumin düzeyinin <30 mg / dL olmasının mortaliteyi arttırdığını göstermiştir (21). Beslenme Bakım Konsensus Grubu (Nutritional Care Consensus Group) prealbumin seviyesinin 15 mg/dL'nin altında olmasının yetersiz beslenme riskinin yükseldiğini bildirmiştir (22). Çalışmamızda ölen hastaların prealbumin düzeyinin 7.8 mg/dL, sağ kalanları ise 14.1 mg / dL olduğunu bulduk.

Ayrıca 9.8 mg / dL'nin altındaki prealbumin düzeyinin mortalite açısından 9 kat daha riskli olduğunu gözlemledik. Ölen olan hastalarımızın yeterli beslenme desteği verilmesine rağmen prealbumin düşüklüğü sadece beslenme eksikliği ile açıklanamayacağından inflamasyonun büyüklüğü sebebiyle prealbumin düzeylerinin düşük bulunduğunu düşünmekteyiz.

İnflamasyonun büyüklüğünü göstermede CRP/Albümin değerlerinin daha duyarlı olduğu ve mortaliteyi gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.(10,23,24). İzole olarak plazma değerlerinin izlemi yerine CRP ve albüminin beraber takibi hem inflamasyonun büyüklüğü hem de beraberindeki malnütrisyonun oluşmasını göstermektedir. Bu iki parametrenin beraber takibi inflamasyonu daha güçlü olarak prozu göstermektedir (25). Biz çalışmamızda CRP/Albümin oranının 44' ün üzerinde olmasının 48 saatlik mortaliteyi gösterdiğini bulduk.

Yoğun bakıma takip edilen kritik hastalarda genellikle yüksek inflamasyon mevcuttur ve inflamasyon sırasında pozitif protein dengesi sağlanamamaktadır. Yüksek inflamasyon ve eşlik eden malnütrisyonmortalite açısından riski daha da arttırmaktadır. QionghongXie ve diğ. (25), akut böbrek yetmezliği bulunan hastalarda 28 günlük mortalite tahmininde CRP/Prealbumin oranının bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar visceral protein kaybı ve inflamasyonun büyüklüğünü sebep olarak açıklamışlardır. CRP/Prealbumin oranının 10,5 olması mortalite ile ilişkiliyi göstermektedir. Çalışmamızda kaybedilen hastaların CRP/Prealbumin düzeyinin 34'ün üzerinde, CRP/Prealbumin oranı ise 13'ün üzerinde olmasının mortaliteyi 42 kat arttırdığı sonucunu bulduk. Yüksek düzeyde inflamasyonu gösterebilmek amacıyla CRP/Prealbumin düzeylerinin takibinin sadece CRP takibine göre daha yüksek sensitivite, spesifisite ve Pozitif Tahmin Edici Değer (PPV) sahip olduğunu tespit ettik. CRP/Prealbumin oranındaki yükselmenin sadece CRP yüksekliği veya prealbumin düşüşünden daha duyarlı olarak mortaliteyi gösterdiğini düşünmekteyiz. 48 saat sonraki mortaliteyi göstermede daha etkin olan parametrenin bulunmasında ROC analizi kullandık. ROC analizine göre CRP/Prealbumin oranının daha özgül ve daha yüksek tahmin edici olduğunu tespit ettik. Prealbuminin yarı ömrünün albümine göre daha kısa olmasının bu sonucun bulunmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımıza göre inflamatuvar sürecin büyüklüğüne bağlı olarak prealbumin düzeyleri; albümin seviyelerine göre daha hızlı düşmekte ve CRP/Prealbumin oranı daha hızlı şekilde artmaktadır.

Genel yoğun bakım hastalarının değerlendirilmesi ve iki ayrı oranın karşılaştırılması çalışmamızın güçlü yönleri iken çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması sınırlamalar olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Genel yoğun bakım hastalarının takibi sırasında CRP/Prealbumin oranının 13'ün üzerinde olması 48 saat içinde mortalite tahmininde kullanılabilir. CRP/Prealbumin oranının özgüllük ve pozitif tahmin edici yüzdesinin daha yüksek olması sebebiylemortalitenin öngörülmesinde CRP/Albümin oranına göre daha etkin olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz. Gelecekte planlanacak çok merkezli ve daha geniş hasta sayılı çalışmalarla bu konudaki kanıt düzeyinin artırılabilceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, et al. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003 Jun;123(6):2043–9.
2. Devran Ö, Karakurt Z, Adigüzel N, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med* 2012;7(1):47.
3. Gülcher SS, Bruins NA, Kingma WP, Boerma EC. Elevated C-reactive protein levels at ICU discharge as a predictor of ICU outcome: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2016 Dec 13;6(1):5.
4. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1980;7(1):19–22.
5. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Albumin Level and Stroke. Potential Association Between Lower Albumin Level and Cardioembolic Aetiology. *Int J Neurosci* 2011 Jan 20;121(1):25–32.
6. Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum Albumin and Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2919–24.
7. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Grønbaek M, Jensen G. Fibrinogen and Albumin Levels and Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women (the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2006 Jul;98(1):75–81.
8. de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):267–70.
9. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein and prealbumin for short-term mortality in acutely hospitalized multi-morbid elderly patients: A prospective cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2016 Apr;20(4):462–8.
10. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *Salluh JIF*, editor. *PLoS One*. 2013 Mar 12;8(3):e59321.
11. Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):918–23.
12. Bogdan A, Barbash IM, Segev A, et al. Albumin correlates with all-cause mortality in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Euro Intervention*. 2016 Oct 1;12(8):e1057–64.
13. Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-hospital mortality in patients older than 60 years with very low albumin levels. *J Pain Symptom Manage*. 2012;
14. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention? *Ann Surg*. 2003 Mar;237(3):319–34.
15. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr*. 2001 Jun;20(3):271–3.
16. Felding P, Fex G. Cellular origin of prealbumin in therapy. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 1982 Jun;716(3):446–9. Available from:
17. Smith FR, Goodman DS. The effects of diseases of the liver, thyroid, and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest*. 1971 Nov 1;50(11):2426–36.
18. Qian X, Samadani U, Porcella A, Costa RH. Decreased expression of hepatocyte nuclear factor 3 alpha during the acute phase response influences transthyretin gene transcription. *Mol Cell Biol*. 1995 Mar;15(3):1364–76.
19. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*. 1994 Jun;43(6):697–705.
20. Goldwasser P, Michel M-A, Collier J, et al. Prealbumin and Lipoprotein(a) in Hemodialysis: Relationships With Patient and Vascular Access Survival. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jul;22(1):215–25.
21. Mittman N, Avram MM, Oo KK, Chatopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec;38(6):1358–64.
22. Bernstein L, Bachman TE, Meguid M, et al. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: Standard of care: Prealbumin in nutritional care consensus group. In: *Nutrition*. 1995. p. 169–71.
23. Toyama Y, Shimura T, Yasuda H, et al. Clinical Burden of C-Reactive Protein/Albumin Ratio Before Curative Surgery for Patients with Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Dec 1;36(12):6491–8.
24. Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Iguchi A. Prognostic value of serum albumin combined with serum C-reactive protein levels in older hospitalized patients: continuing importance of serum albumin. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Aug 25;18(4):307–11.
25. Xie Q, Zhou Y, Xu Z, et al. The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2011;12(1):30.

Meme Kanseriinde Ki67 ve p53'ün Diğer Prognostik Faktörler ile Korelasyonu

Correlation of Ki67 and p53 with other Prognostic Factors in Breast Cancer

Emine Özlem GÜR* 0000-0003-2749-2220
Murat Kemal ATAHAN* 0000-0002-0096-8789
Tuğba BALKAYA* 0000-0003-1732-7221
Selda HACIYANLI* 0000-0002-5986-8421
Seyran Yiğit** 0000-0002-3530-988x
Ercüment TARCAN* 0000-0002-4004-7976
Serhat GÜR*** 0000-0003-1960-3728

*Kâtip Çelebi, Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir
**Kâtip Çelebi, Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İzmir
***Özel Tınaztepe Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: Emine Özlem Gür

Katip Çelebi, Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği
E-mail: eozelegur@yahoo.com

Geliş Tarihi: 11/02/2020
Kabul Tarihi: 11/03/2020

Öz

Giriş: Meme kanseri(MK) kadınlarda en sık görülen kanserdir. MK hastalarında prognoz değerlendirilmesi için tümör çapı, lenf nodu metastazı (LNM) gibi klinik özelliklerin yanında tümöre ait özellikler de önem taşımaktadır. Tümörün histolojik derecesi, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2, ile Ki67 ve p53 ekspresyonu da hastalığın klinik seyri hakkında bilgi vermektedir. Çalışmamızda Ki67 ve p53'ün diğer prognostik faktörlerle olan bağlantısını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2014-2017 tarihleri arasında opere edilen evre 1 ve 2 MK hastaları çalışmaya alındı. Hastalar 4 gruba ayrıldı: Grup 1: ER +, PR +, Her 2-; Grup 2: ER ve/veya PR pozitif, Her 2 ±; Grup 3: ER ve PR negatif, Her 2 pozitif; Grup 4: ER, PR ve Her 2 negatif (triple negatif). Gruplar prognostik faktörler açısından retrospektif olarak karşılaştırıldı. P<0.05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: 259 hasta çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 57,8 (31-85), ortalama tümör çapı 2,6 (0,4-4,5) cm idi. Hastaların %50,9'unda (n=132) LNM yoktu. Hastaların 120'si grup 1 (% 46,3), 105'i grup 2 (%40,5), 20'si grup 3 (%7,7) ve 14'ü grup 4 (%5,4) olarak saptandı. p53 pozitifliği gruplarda sırasıyla % 57.5 , %74,2, %60.0 ve %78,5 olarak saptandı. p53 pozitifliği triple negatif olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Ki 67 ortalaması grup 4'de 46,9±35,5 bulunurken grup 1'de 18,7±20,2, grup 2'de 26,2±22,7, grup 3'de 30,4±19,1 olarak bulundu. Ki 67 triple negatif grupta anlamlı olarak yüksekti (p<0.05).

Sonuç: Sonuç olarak p53 ve Ki 67 MK hastalarında kullanılabilecek prognostik faktörlerdendir. Bu faktörlerin tedavi üzerine etkilerinin belirlenmesi için prospektif çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanser, Ki67, P53, Prognoz

Abstract

Introduction: Breast cancer (BC) is one of the most commontypes of cancer in women. Tumor features, as well as clinical features such as tumor diameter, lymph node metastasis are important for the prognosis evaluation in patients with BC. Besides factors such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), HER2, Ki67 and p53 may also be used. In this study, we aimed to determine the association of Ki67 and p53 with other prognostic factors.

Material and Methods: Stage 1 and stage 2 patients who were operated in our clinic between 2014- 2017 were included in the study. Patients were divided into 4 groups: Group 1: ER +, PR +, Her 2-; Group 2: ER and/or PR positive, Her 2 ±; Group 3: ER ve PR negative, Her 2 positive; Group 4: ER, PR and Her 2 negative (triple negative). The groups were compared retrospectively for prognostic factors. P<0.05 was accepted as statistically significant.

Results: 259 patients were included in the study.

The mean age of the patients was 57.8 (31-85) and the mean tumor diameter was 2.6 (0.4-4.5) cm. There was no lymph node metastasis in 50.9% (n = 132) of the patients. 120 of the patients included in the study were group 1 (46.3%), 105 were group 2 (40.5%), 20 were group 3 (7.7%) and 14 were group 4 (5.4%). p53 positivity was 57.5%, 74.2%, 60.0% and 78.5% in the groups, respectively. p53 positivity was significantly higher in triple negative patients (p < 0.05). The mean Ki 67 was 46.9 ± 35.5 in group 4, 18.7 ± 20.2 in group 1, 26.2 ± 22.7 in group 2, and 30.4 ± 19.1 in group 3. as found. The percentage of Ki 67 was significantly higher in the triple negative group (p < 0.05).

Conclusion: In conclusion, prognostic factors such as triple negativity, grade and lymph node positivity p53 and Ki 67 can be used in BC patients. Prospective studies are needed to determine the effects of these factors on treatment.

Keywords: Breast Cancer, Ki67, p53, Prognosis

Giriş

Meme kanseri (MK) ülkemizde kadınlarda en sık olarak görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin en önemli sebebidir. Kadınlarda tüm kanser vakalarının% 25'ini ve tüm kanser ölümlerinin% 15'ini oluşturmaktadır(1). MK'nin patolojik subtiplerine göre davranış farklılığı gösterdiği bilinmektedir. MK'nin prognostik faktörleri arasında histolojik tip, grade ve lenfovasküler invazyon(LVI) gibi histolojik özellikler, tümör boyutu, lenf nodu (LN) durumu, steroid hormon reseptörü durumu ve yaş yer almaktadır (2).

MK'nde p53 ve Ki-67 dahil olmak üzere çeşitli biyobelirteçler de tanımlanmıştır (3,4). MK morfolojik, klinik, hormon reseptör düzeyi, tedaviye yanıtlarına göre farklı özellikleri olan tümörlerdir. Bu farklılığın sebebi: altta yatan hedef hücre (kanseri hücresi) popülasyonundaki farklılık, farklı onkogen aktivasyonu ve/veya tümör supresor gen fonksiyon kayıplarındaki değişik kombinasyonlardır.

Günümüzde MK patolojik olarak östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü(PR) ve HER-2 pozitifliğine göre gruplara ayrılmıştır. Ülkemizde MK nedeniyle opere olan hastalarda, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü(PR), HER-2 (CerbB2) ve Ki67 patoloji raporlarında yer almaktadır. MK'inin yaklaşık% 70'i ER pozitif ve bu belirteç hormonoterapi cevabı için prediktiftir (5). Her-2 pozitif olan tümörlerde ise hedefe yönelik tedavi olarak trastuzumab kullanılmakta ve hem hastalısız hem de genel sağlık açısından iyi cevaplar alınmaktadır. Bunun yanında triple negatif olarak tanımlanan ER negatif, PR negatif, ve Her-2 negatif olan tümörlerin prognozunun diğer türlerden daha kötü olduğu gösterilmiştir (6).

Ki 67 MK hastalarında patoloji raporlarında yer almakta ve dünya çapında en çok kullanılan prognostik indeks olarak kullanılmaktadır. Ki 67 düzeyi 20'nin üzerinde olan hastalar kötü prognozlu olarak kabul edilmekte ve tedavi planları bu sonuca göre değişmektedir.

p53 üzerinde en çok çalışılan protoonkogenlerden birisidir ve MK hastalarının yaklaşık %50'sinde pozitif olarak saptanmaktadır. Bu onkogenin pozitif olması da kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekle beraber Ki67 gibi tedavi planını değiştirmemektedir (7,8).

Biz bu çalışmada MK hastalarında ER, PR ve HER 2 pozitiflik durumlarına göre Ki67 ve p53 düzeylerinin farklılıklarını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 2014-2017 tarihleri arasında kliniğimizde MK nedeniyle opere edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri: Evre 1 ve evre 2 MK olmak.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

18 altı ve 85 yaş üstü hastalar

Erkek hastalar

Nüks MK hastaları

Başka bir merkezde opere olup kliniğimizde ikinci operasyonu olan hastalar.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan etik onay alındı (218/2019). Hastaların operasyon sonrası patolojilerindeki ER, PR, HER 2 pozitiflikleri değerlendirildi. ER ve PR %10 ve üzerindeki pozitif olan hastalar pozitif olarak kabul edildi. HER 2 bir pozitif olanlar negatif kabul edildi. Üç pozitif olanlar pozitif kabul edildi. İki pozitif olanlara ise FISH testi uygulandı. FISH testi pozitif olanlar HER 2 pozitif kabul edildi. Buna göre hastalar 4 gruba ayrıldı. Grup 1: ER +, PR +, Her 2-; Grup 2: ER ve/veya PR pozitif, Her 2 ±; Grup 3: ER ve PR negatif, Her 2 pozitif; Grup 4: ER, PR ve Her 2 negatif (triple negatif). Gruplarda yaş, tümör çapı, Ki 67, p53, LN pozitifliği, grade ve lenfovasküler invazyon(LVI) değerlendirildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Aksiller LN'unda metastaz olan hastalar pozitif, metastaz olmayan hastalar negatif olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde, niteliksel verilerin karşılaştırılması için ki-kare testi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında grubu oluşturan olgu sayısı ve dağılımlarına göre One-way ANOVA veya Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. P<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmanın yapıldığı dönemde kliniğimizde 370 MK hastası opere edildi. Bu hastalardan 111 hasta çalışma kriterlerini taşımadığı için dışlandı ve 259 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 57,8 (31-85) ve ortalama tümör çapı 2,6 (0,4-4,5) cm idi. Hastaların %50,9'unda (n=132) LN metastazı yoktu. Çalışmaya alınan hastaların 120'si grup 1 (% 46,3), 105'i grup 2 (%40,5), 20'si grup 3 (%7,7) ve 14'ü grup 4 (%5,4) olarak saptandı (Tablo1).

Tablo 1: Grupların arasındaki yaş ve tümör özellikleri

	Grup 1 (120)	Grup 2 (105)	Grup 3 (20)	Grup 4 (14)	p
Yaş (yıl)	58,6±13,5	57,5±13,7	55,5±13,7	56,8±13,1	NS
Tümör çapı (cm)	2,6±1,8	2,6±1,2	2,9±1,3	3,0±1,3	NS
Lenf nodu met					NS
Pozitif (n)	60 (%50)	50 (%47,6)	12 (%60)	5 (%35,7)	
Negatif (n)	60 (%50)	55 (%52,4)	8 (%40)	9 (%64,3)	
Grade (n)					NS
1	16 (%13,3)	13 (%12,3)	4 (%20)	3 (%21,4)	
2	61 (%50,8)	62 (%59,0)	10 (%50)	4 (%28,5)	
3	43 (%35,9)	30 (%28,5)	6 (%30)	7 (%50)	
LVI (n)					NS
Pozitif	82 (%68,3)	71 (%67,6)	15 (%75,0)	11 (%78,5)	
negatif	38 (%31,2)	34 (%32,4)	5 (%25,0)	3 (%21,5)	

LVI: lenfovasküler invazyon, NS: nonsignificant

Gruplar arasında yaş ortalaması, tümör çapları, grade, LVI ve LN metastazı bakımından farklılık saptanmadı. p53 pozitifliği gruplarda sırasıyla % 57.5 , %74,2, %60.0 ve %78,5 olarak saptandı. p53 pozitifliği triple negatif olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Ki 67 ortalaması grup 4'de $46,9\pm35,5$ bulunurken grup 1'de $18,7\pm20,2$, grup 2'de $26,2\pm22,7$, grup 3'de $30,4\pm19,1$ olarak bulundu. Ki 67 yüzdesi triple negatif grupta anlamlı olarak yüksekti. Gruplar arasında tek tek karşılaştırıldığında Ki67 düzeyinin 4. Grupta 1. ve 2. gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu (Grup 1 için $p=0,0001$, grup 2 için $p=0,007$) saptandı. Ki67 düzeyi grup 4 ve grup 3'de anlamlı olarak farklı olmadığı görüldü (Tablo2).

Tablo 2: Grupların p53 ve Ki 67 özellikleri

	Grup 1 (120)	Grup 2 (105)	Grup 3 (20)	Grup 4 (14)	p
P53					
Pozitif	69	78	12 (%60)	11	0,04
negatif	(%57,5)	(%74,2)	8 (%40)	(%78,5)	
	46	24		3 (%21,5)	
	(%42,5)	(%25,8)			
Ki67 (%)	18,7±20,2	26,2±22,7	30,4±19,1	46,9±35,5	0,0001*

*p değeri grup 4 ile grup 3 arasında anlamsız. Grup 1 ile 4 arasında 0,0001, grup2 ile grup 4 arasında 0,007

Triple negatif grupta LN metastazı % 35,7 (n=5) hastada görüldü. LN metastazı olan hasta oranı grup 1 de % 50.0 (n=60), grup 2'de %47,6 (n=50), grup 3'de ise %60.0 (n=12) olarak görüldü. Grup 4'de LN metastazı diğer gruplardan daha az görülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tartışma

Bu çalışmada evre 1 ve 2 MK hastalarında alt patolojik tiplerine göre Ki 67 ve p53 düzeylerinin farklılıkları araştırılmıştır. Yapılan değerlendirmelerde Ki 67 düzeyinin triple negatif ve Her2 pozitif olup hormon reseptörleri negatif olan subtiplerinde yüksek olduğu görülmüştür. Genel olarak MK'leri değerlendirilirken özellikle triple negatif olan tipinin kötü prognozlu olduğu, Her 2 pozitif olan grubun da yine kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda Ki 67 düzeyinin tümör grade'i ile ciddi anlamda korelasyon gösterdiği ve grade artışı ile Ki 67 düzeyinin de arttığı gösterilmiştir (9,10).

Ki67 ve prognostik değeri ile ilgili olarak çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar sonucunda Ki67 için bir cutoff değeri belirlenememiştir (11). Kesin bir cutoff değeri belirlenirse de Ki67'nin bağımsız bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir metaanalizde 64196 hasta değerlendirmeye alınmış ve %25 ve üzeri Ki67 değerinin kötü prognozu belirteci olduğu gösterilmiştir (12). St. Gallen uluslararası meme konsensus toplantısında PR için %20'lik bir cutoff değeri kabul edilmesine rağmen Ki67 değeri için kesin bir karara varılamamıştır. Ki67 değeri için %20 cutoff değeri kemoterapi başlanması için önerilmiş olsa da %14 değeri luminal A MK lerinde cutoff değeri olarak önerilmiştir (13). Biz çalışmamızda Ki67 değerinde bir cutoff değeri belirlemedik ve Ki67'nin sayısal değerinin tiplere göre dağılımını inceledik. Çalışmamızda 1. Grup olarak kabul edilen luminal A MK hastalarında Ki67 değeri ortalama olarak %20'nin altında bulunurken diğer 3 grupta %20'den fazla olarak bulunmuştur. Özellikle en kötü prognozlu olarak kabul edilen triple negatif olan grupta Ki67 değeri ortalama %50'ye yakın olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda tümör subtipleri ile grade ve LVI varlığı arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. MK'inde tümör histolojik derecesinin yüksek olması ve LVI varlığı agresif tümörler için bir göstergedir. MK' inde hastalıklı sağ kalım ve genel sağkalımı etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada histolojik grade ve LVI varlığının bu iki faktöre de etkili olmadığı görülmüştür (14). Aynı çalışmada Ki 67 genel sağkalım ve hastalıklı sağkalım açısından anlamlı bir faktör olarak bulunurken p53'ün etkisi gösterilememiştir.

Öte yandan diğer prognostik parametrelerden tümör çapı ve LN metastazı varlığı MK subtiplerine göre karşılaştırılmıştır. Ki 67 düzeyinde saptanan farklılık bu iki parametre için gözlenmemiştir. Triple negatif olan grupta LN metastazı oransal olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak bu değerler istatistiksel olarak diğer gruplardan farklı değildir.

MK hastalarının pek çoğu invaziv duktal karsinom tanısı almasına rağmen çok farklı klinikler gösterebilmektedir. Histopatolojik özellikleri benzer gibi gözükse de farklı davranışların nedeni tümörün genetik özelliklerinde aranmaya başlanmış ve tümörlerde gen ekspresyon paternleri ile ilgili araştırmalar hız kazanmıştır.p53, 17. Kromozomun kısa kolunda yer alan bir tümör supressör genidir.

Hücre siklusunda özellikle DNA hasarında hücrenin G1 fazından S fazına geçişin denetlenmesinde görevi vardır. p53 geninde mutasyon gelişmesi bu fonksiyonun durmasına yol açar (15,16). Yapılan birçok çalışmada meme kanserlerindeki 17 P'nin kaybı ile malign histolojik özellikler arasında yakın ilişki gösterilmiştir. p53 ekspresyonu gösteren meme kanserlerinde; yüksek histolojik grade, yüksek proliferasyon indeksi, anaploidi, ER ve PR yokluğu arasında korelasyon mevcuttur. Meme kanserlerinin %20-30'unda p53 inaktivasyonu gözlenmiştir (17). Yapılan çalışmalarda p53 pozitifliğinin kötü prognoz göstergesi olan LN pozitifliği ile birlikte ve triple negatif hastalıkla daha fazla korelasyon gösterdiği saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda p53 pozitifliği literatürle korelasyon gösterecek oranda saptanmıştır. Tümör tipleri arasında kötü prognozlu olduğu kabul edilen triple negatif grupta, serimizde diğer gruplarla istatistiksel olarak p53 pozitif tümör oranı fazla bulunmuştur.

Triple negatif MK kötü prognozlu ve agresif bir türdür ve hedefe dayalı tedaviler bu tür üzerinde başarısızdır (19). Yapılan bir çalışmada triple negatif MK olan 156 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir (20). Ki67 ve p53 düzeyleri bu grupta incelenmiş ve prognoza etkileri araştırılmıştır. Triple negatif hasta grubunda p53 pozitifliği %78 olarak bulunmuştur. Bu oran bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Aynı çalışmada LN pozitif hasta oranı triple negatif hasta grubunda yaklaşık %40 olarak bulunmuştur ve bizim çalışmamızda da bu oran %35,7 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada hastaların sağkalım ve nüks durumları değerlendirilmemiş olması başlıca sınırlılığdır. Bu hasta grubunda genel ve hastaliksız sağkalım değerlendirilmesi ile ilgili yapılacak olan çalışmalar prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi açısından daha değerli bilgiler edinilmesini sağlayacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak p53 ve Ki 67 MK hastalarında triple negatiflik, grade, aksiller LN metastaz varlığı gibi prognostik faktörlerin yanında kullanılabilecek prognostik faktörlerdendir. Hem p 53 hem de Ki 67'nin MK'nin kötü prognozlu olduğu bilinen HER 2 pozitif grubu ve özellikle de triple negatif grubunda yüksek olması bu parametrelerin tedavi planında etkili olabileceğini düşündürmektedir. MK hastalarında yapılacak olan hastaliksız ve genel sağ kalımı etkileyen faktörlerin incelendiği prospektif çalışmalar p53 ve Ki67'nin prognoza etkisini daha net ortaya koyacak ve tedavi planlamasındaki etkinliğini artıracaktır.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
2. Kim M, Shin KH, Jung SY, et al. Identification of Prognostic Risk Factors for Transient and Persistent Lymphedema after Multimodal Treatment for Breast Cancer. *Cancer Res Treat* 2016; 48(4):1330-7.
3. Kim JY, Park K, Jung HH, et al. Association between Mutation and Expression of TP53 as a Potential Prognostic Marker of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association* 2016; 48(4):1338-50.
4. Abubakar M, Orr N, Daley F, et al. Prognostic value of automated Ki67 scoring in breast cancer: a centralise devaluation of 8088 patients from 10 study groups. *Breast Cancer Research* 2016; 18(1):104.
5. Badve S, Nakshatri H. Oestrogen-receptor-positive breast cancer: Towards bridging histopathological and molecular clas-sifications. *J Clin Pathol* 2009;62: 6-12.
6. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4701-4708.
7. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1656-1664.
8. Tang P, Tse GM. Immunohistochemical surrogates for molecular classification of breast carcinoma: a 2015 update. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(8):806-14.
9. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:2868.
10. Hashmi AA, Faridi N, Khurshid A, et al. Accuracy of frozen section analysis of sentinel lymph nodes for the detection of Asian breast cancer micrometastasis—experience from Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(4):2657-62.
11. Luporsi E, André F, Spyrtos F, et al. Ki-67: level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:895-915.
12. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of ki67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:477-91.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the StGallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013;24:2206-23.
14. Ohara M, Matsuura K, Akimoto E, et al. Prognostic value of Ki67 and p53 in patients with estrogen receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: Validation of the cut-off value of the Ki67 labeling index as a predictive factor. *Mol Clin Oncol* 2016;4(4):648-54.
15. Lee D-S, Kim SH, Suh YJ, Kim S, Kim HK, Shim BY. Clinical implication of p53 over expression in breast cancer patients younger than 50 years with a triple-negative subtype who undergo a modified radical mastectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(7):854-66.
16. Bertheau P, Lehmann-Che J, Varna M, et al. p53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. *Breast* 2013;22(supl 2):27-29.
17. Von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008;10(2):R30.
18. Constantinou C, Papadopoulos S, Karyda E, et al. Expression and Clinical Significance of Claudin-7, PDL-1, PTEN, c-Kit, c-Met, c-Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in Triple-negative Breast Cancer -A Single Centre Prospective Observational Study. *In Vivo* 2018 ;32(2):303-11.
19. Yao H, He G, Yan S, et al. Triple-negative breast cancer: is there a treatment on the horizon? *Oncotarget* 2017; 8(1):1913-24.
20. Pan Y, Yuan Y, Liu G, Wei Y. P53 and Ki-67 as prognostic markers in triple-negative breast cancer patients. *PLoS One* 2017; 24: 12(2)

Menstrüel Siklüs Fazlarının Ameliyat Öncesi Anksiyete Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Effect; of Menstrual Cycle Phases on Preoperative Anxiety

Selçuk KAYIR*0000-0002-3176-7859

Arzu AKDAĞLI EKİCİ*0000-0001-7219-3145

Alperen KISA**0000-0003-3699-2032

Güvenç DOĞAN*0000-0001-7351-8968

Özgür YAĞAN*0000-0003-1596-1421

Tuba KAYIR***0000-0001-5190-549X

Mehmet YALVAÇ**0000-0002-4342-4597

Volkan HANCI****0000-0002-2227-194X

* Department of Anesthesiology, Hitit University

School of Medicine, TR-19200, Corum, Turkey

**Department of Anesthesiology, Hitit University

Erol Olcok Training and Research Hospital, TR-

19200, Corum, Turkey

***Department of Family Medicine, Hitit

University Erol Olcok Training and Research

Hospital, TR-19200, Corum, Turkey

**** Department of Anesthesiology, Dokuz Eylül

School of Medicine, TR-35340, Izmir, Turkey

Address all correspondence to: Selçuk KAYIR

Department of Anesthesiology

Hitit University School of Medicine, Corum, Turkey

Email: drskayir@gmail.com

Öz

Amaç: Menstrüelsiklusun ovulasyon öncesi (foliküler faz) ve ovulasyon sonrası (luteal faz) olmak üzere iki fazı vardır. Her iki faz döneminde de hormonal değişikliklerden dolayı fizyolojik bir dalgalanma süreci gözlenmektedir. Ameliyat olacak birçok hastada stres ve anksiyete oluşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı ameliyat olacak hastaların menstrüelsiklusun farklı dönemlerindeki anksiyete üzerine olan etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: Elektif cerrahi uygulanması planlanan 20-45 yaşları arasındaki, fiziksel durumu ASA I-II olan, menstrüelsiklusunu düzenli olan ve menopozda olmayan, premenstrüel gerginliği bulunmayan, oral kontraseptif ajan kullanmayan 80 hasta çalışmaya alındı. Araştırmada veriler Spielberg'in Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (STAI 1-2) [Durumluk Kaygı Envanteri (STAI1), Sürekli Kaygı Envanteri (STAI2)] ve Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak toplandı.

Bulgular: Foliküler Faz grubunun yaş ortalaması 31.09 ± 7.77 ve Luteal Faz grubunun yaş ortalaması 32.26 ± 7.41 idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları benzerdi ($p=0.493$). Luteal faz grubunda STAI1 ve Anksiyete skorları istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek idi (sırasıyla $p=0.034$, $p=0.028$). STAI2 puanları ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunamadı ($p=0.180$).

Sonuç: Adet döngüsü aşamalarından olan Luteal fazda daha yüksek anksiyete skorları tespit ettik. Bu nedenle anksiyete düzeyleri ile ilgili gelecek çalışmalarda adet döngüsü aşamaların dikkate alınmasını öneririz.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete; Menstrüel Siklus; STAI

Abstract

Aim: The menstrual cycle has two phases, before ovulation (follicular phase) and after ovulation (luteal phase). In both phase periods, a physiological fluctuation process is observed due to hormonal changes. Stress and anxiety may occur in many patients who will undergo surgery. The aim of this study is to evaluate the effects of patients undergoing surgery on anxiety in different periods of the menstrual cycle.

Methods: Eighty patients between the ages of 20-45, who were planned to undergo elective surgery, who had a physical status of ASA I-II, regular menstrual cycle, were not in menopause, had no premenstrual tension, and did not use oral contraceptive agents. In the study, data were collected using Spielberg's State-Trait Anxiety Inventory (STAI 1-2) [State Anxiety Inventory (STAI1), Trait Anxiety Inventory (STAI2)] and Visual Analogue Scale (VAS).

Results: The mean age of the Follicular Phase group was 31.09 ± 7.77 and the mean age of the Luteal Phase group was 32.26 ± 7.41 . Mean ages were similar between the groups ($p=0.493$). STAI1 and Anxiety scores were statistically significantly higher in the luteal phase group ($p=0.034$, $p=0.028$, respectively). STAI2 scores were not statistically different between the groups ($p=0.180$).

Geliş Tarihi: 14/02/2020

Kabul Tarihi: 18/03/2020

Conclusion: We detected high anxiety scores in the Luteal phase, which is one of the menstrual cycle stages. For this reason, we recommend that the menstrual cycle stages should be taken into consideration in future studies on anxiety levels.

Keywords: Anxiety, Menstrual Cycles, STAI

Introduction

The menstrual cycle occurs with the mutual interaction of gonadotropins [follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)] and female sex steroids (estrogen and progesterone), affects the systemic balance from body temperature to cholesterol levels and produces a process of physiological fluctuation. The cycle has two phases of a preovulation phase (follicular phase) and postovulation phase (luteal phase) (1). After the eighteenth day of the menstrual cycle, progesterone begins to increase. Due to this hormonal situation, the separation into follicular or luteal phase of the menstrual cycle cannot be made for patients on the thirteenth and nineteenth days. After the twenty-fourth day of menstruation, progesterone levels begin to drop in the blood (2-4).

Anxiety is described as an unpleasant situation in the form of restlessness and tension that may be associated with abnormal hemodynamic markers like hypertension and tachycardia forming as a result of sympathetic, parasympathetic and endocrine stimulation (3). A patient who has to have surgery is faced with a stressful situation. Many patients waiting for elective surgery describe anxiety and this is accepted as an expected response (4). The incidence of preoperative anxiety displays variability according to patient groups. There were correlations found between gender and age with anxiety experienced before operations, especially (5).

There are many methods published to measure the anxiety levels of a patient. Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is one of the most commonly used anxiety tests among subjective self-measurement tests (6). Additionally, the visual analog scale (VAS) is an appropriate technique for measurement of preoperative anxiety and is easy and simple to apply (3). In the literature it is possible to encounter much research evaluating a variety of factors which may be associated with preoperative anxiety. However, there was no study found researching the effect of the monthly menstrual cycle phases on preoperative anxiety of patients.

The hypothesis of the study is that, linked to the effects of hormones like estrogen and progesterone which vary in different periods of the menstrual cycle, preoperative anxiety levels will be different in different periods of the menstrual cycle. The main outcomes of our study are state anxiety values. With the aim of testing this hypothesis, the correlation of the menstrual cycle phases with anxiety values in the preoperative period will be researched in patients undergoing elective surgery.

Material and Methods

After receiving permission from Hitit University Faculty of Medicine Non-Interventional Research Ethics Committee (No:2018-181), the study included 80 patients with planned elective surgery in Hitit University Erol Olçok Education and Research Hospital aged from 20-45 years, with physical status ASA I-II, regular menstrual cycle and not in menopause, with no premenstrual tension and not using oral contraceptive agents. Patients with brain damage, psychiatric disease, using psychotropic medication, with mental retardation, who could not understand or had low perception, who were illiterate, had history of combined oral contraceptive use, amenorrhea, irregular menstrual cycle, were pregnant or were undergoing total abdominal hysterectomy and/or bilateral salpingo-oophorectomy were excluded from the study. Patients with unanswered questions on the survey form were also excluded from the study.

Study data were collected using Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI 1-2) [state anxiety inventory (STAI1), trait anxiety inventory (STAI2)] and the VAS. The inventory comprised two separate scales with a total of 40 questions. The first 20 questions were about measuring state anxiety, while the next 20 questions were about trait anxiety (6). The VAS was a horizontal line marked from 0 to 100 and patients were requested to play an 'x' at the most appropriate location on the line equivalent to their anxiety levels.

Patients with suitable characteristics for inclusion in the study were determined from the daily surgery list. Patients with operation planned for the next day were interviewed in their rooms, given information about the study and then the two-section survey was applied. Patients were asked about the date of their last menses on the survey form. Based on this information, the patient's phase of the menstrual cycle was calculated and patients were divided into two groups as follicular and luteal phase.

Statistical Method

Statistical analysis of data used the SPSS program (version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, License: Hitit University). Descriptive statistics are reported as mean $\pm$ standard deviation of continuous variables. Descriptive statistics for categorical data are presented as number and percentage (%). The Shapiro-Wilk test was used to assess normality of distribution for selection of statistical tests. Comparisons of STAI and anxiety points according to groups used the independent group t test as data had normal distribution. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results

The mean age of participants was 31.69 ± 7.55 years. The mean age of the follicular phase group was 31.09 ± 7.77 years and mean age of the luteal phase group was 32.36 ± 7.41 years. The mean ages in the groups were similar ($p = 0.493$). Other demographic characteristics of the groups are shown in Table 1.

Ancak peritonları kapatılmayan gruptan 2 (%2,7) ve peritonları kapatılan gruptaki 3 (%4,0) hastaya ek parenteral analjezik uygulaması yapılmıştır. Postoperatif birinci gün, her iki gruptaki olgular için analjezide diklofenak sodyum preparatı (75 mg/3 ml ampul) tercih edilirken, postoperatif ikinci günde, tüm analjezi ihtiyacı olan hastalara oral parasetamol preparatı (500 mg/tablet) uygulanmıştır. Olguların gözlem sonuçlarının gruplara göre dağılımı tablo 2’de verilmiştir.

Table 1. Demographic characteristics of the groups

			Groups		
			Follicular Phase	LutealPhase	Total
Education Status	Primary School	n (%)	11 (27.5)	12 (30.0)	23 (28.8)
	Middle School	n (%)	7 (17.5)	7 (17.5)	14 (17.5)
	High School	n (%)	13 (32.5)	13 (32.5)	26 (32.5)
	College	n (%)	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (6.3)
	University	n (%)	7 (17.5)	5 (12.5)	12 (15.0)
Profession	Housewife	n (%)	18 (45.0)	20 (20.0)	38 (47.5)
	Official	n (%)	4 (10.0)	2 (5.0)	6 (7.5)
	Self-Employment	n (%)	7 (17.5)	11 (27.5)	18 (22.5)
	Teacher	n (%)	3 (7.5)	4 (10.0)	7 (8.8)
	Engineer	n (%)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (2.5)
	Student	n (%)	7 (17.5)	2 (5.0)	9 (11.3)
Marriage Status	Married	n (%)	25 (62.5)	32 (80.0)	57 (71.2)
	Single	n (%)	14 (35.0)	7 (17.5)	21 (26.3)
	Divorced	n (%)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (2.5)
Operation Type	General Surgery	n (%)	11 (27.5)	10 (25.0)	21 (26.2)
	OrthopedySurgery	n (%)	3 (7.5)	5 (12.5)	8 (10.0)
	Otolaryngology	n (%)	8 (20.0)	9 (22.5)	17 (21.2)
	PlasticSurgery	n (%)	4 (10.0)	2 (5.0)	6 (7.5)
	BrainSurgery	n (%)	2 (5.0)	3 (7.5)	5 (6.2)
	Gynecology	n (%)	6 (15.0)	5 (12.5)	11 (13.7)
	Urology	n (%)	4 (10.0)	4 (10.0)	8 (10.0)
	Ophthalmology	n (%)	2 (5.0)	2 (5.0)	4 (5.0)
Operation Story	Yes	n (%)	16 (40.0)	19 (47.5)	35 (43.8)
	No	n (%)	24 (60.0)	21 (52.5)	45 (56.3)

The STAI 1 and anxiety scores in the luteal phase group were statistically significantly high (p=0.034, p=0.028, respectively). There was no statistical difference found between the groups for STAI 2 points (p=0.180) (Table 2).

	FollicularPhase (n=40)	LutealPhase (n=40)	P values
STAI 1Score	41.10±8.85	45.43±9.08	0.034*
STAI 2Score	43.18±8.32	45.63±7.85	0.180
AnxietyScore	40.7±23.0	52.7±24.8	0.028*

*student’s t-test statisticallysignificant

The STAI 1 and STAI 2 scores for the groups are shown as a boxplot graph in Figure 1, with the boxplot graph of anxiety scores shown in Figure 2.

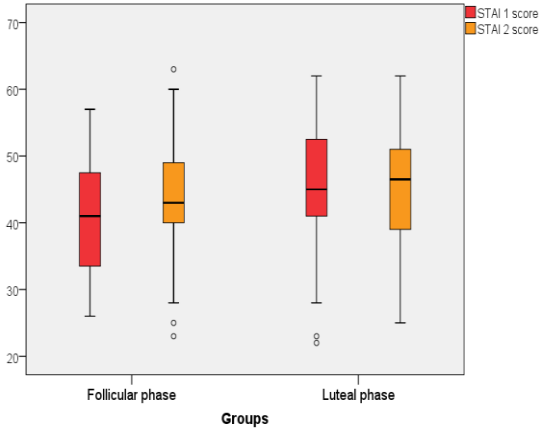


Figure 1. Boxplot graph of STAI 1 and STAI 2 scores

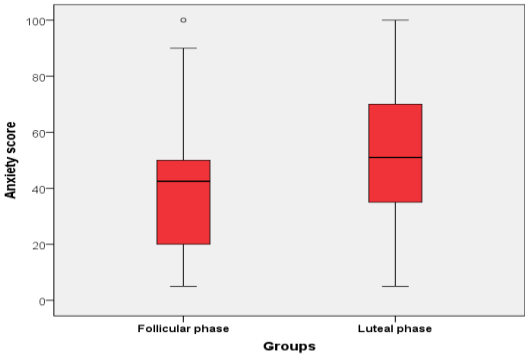


Figure 2. Boxplot graph of Anxiety scores

Discussion

The results of our study researching preoperative anxiety levels in association with menstrual cycle phases found the STAI 1 and anxiety scores of those in the luteal phase of the cycle were higher compared to those in the follicular phase. Progesterone, estradiol, and some metabolites cause changes in the neurotransmitter and neuropeptide activity in the central nervous system during the menstrual cycle. While estrogen positively affects mental state and well-being, there are studies showing progesterone has the reverse effect (7). In our study, the higher scores for anxiety in the luteal phase are thought to be due to these effects of progesterone and other studies support this situation.

A study by Hancı et al. reported that pain linked to propofol injection was found to be significantly higher in the luteal phase group compared to the follicular phase group (8). In another study conducted by Hancı et al., hemodynamic response to tracheal intubation and laryngoscopy was compared. It was reported that hemodynamic response was significantly higher in the luteal phase group compared to the follicular phase group(2).

Stening et al. reported in a study that women in normal menstrual period, especially in the late luteal phase, increased pain sensation induced by a tonic thermal stimulus by cold press test. They reported a significant correlation with increasing progesterone concentration (9).

Similar previous studies and meta-analyses comparing temperature, ischemic, pressure, venous opening and propofol injection pain in the follicular and luteal phases found significant increases in the luteal phase and in conclusion showed a significant correlation between pain sensitivity and increasing progesterone and reducing estrogen levels (9-11).

Additionally, studies have found higher plasma norepinephrine levels and sympathetic activity in healthy women in the luteal phase compared to the follicular phase (12). In our study, the STAI 1 and anxiety scores were found to be high by a significant degree in the luteal phase compared to the follicular phase.

A limitation of our study appears to be that estrogen and progesterone levels were not measured. However, as patients included in the study were healthy and had regular menstrual cycles, it was not necessary to measure hormone levels.

In conclusion, we identified higher anxiety scores in the luteal phase of the menstrual cycle. As a result, we recommend that future studies related to anxiety levels take note of the stages of the menstrual cycle.

References

1. Silberstein SD, Merriam GR. Physiology of the menstrual cycle. *Cephalalgia*. 2000;20:148-154.
2. Hanci V, Yurtlu S, Hakimoglu S, Yilmaz M, et al. Brief report: the effects of the menstrual cycle on the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg*. 2010 Aug;111(2):362-365.
3. Pritchard MJ. Using the Hospital Anxiety and Depression Scale in surgical patients. *Nursing Standard*. 2011;25(34):35-41.
4. Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can Anaesth*. 1990;37:444-447.
5. Lim L, Ng TP, Chua HC, et al. Generalise danxietydis order in Singapore: prevalence, co-morbidity and risk factors in a multi-ethnic population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005;40(12):972-979.
6. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Inc.; Palo Alto, CA: 1983.
7. Kuhl H. Influence of the ovarian cycle on the central nervous system. *Ther Umsch*. 2002;59:175-181.
8. Hanci V, Ayoğlu H, Yilmaz M, Yurtlu S, et al. Effect of menstrual cycle on the injection pain due to propofol. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 May;27(5):425-427.
9. Stening K, Eriksson O, Wahren L, Berg G, Hammar M, Blomqvist A. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293:1711-1716.
10. Hellström B, Anderberg UM. Pain perception across the menstrual cycle phases in women with chronic pain. *Percept Mot Skills*. 2003;96:201-211.
11. Ring C, Veldhuijzen van Zanten JJ, Kavussanu M. Effects of sex, phase of the menstrual cycle and gonadal hormones on pain in healthy humans. *Biol Psychol*. 2009;81:189-191.
12. Blum I, Lerman M, Misrahi I, et al. Lack of plasma norepinephrine cyclically, increased estradiol during the follicular phase, and of progesterone and gonadotrophins at ovulation in women with premenstrual syndrome. *Neuropsychobiology*. 2004;50:10-15.

Kardiyoloji Uzmanlarının Egzersiz Alışkanlıklarının Egzersiz Reçetesi Vermesine Etkisi

The Role of Cardiology Specialists' Exercise Habits on The Provision of Exercise Prescriptions

Deniz AYTEKİN* 0000- 0002-9841-6666

Ayla AÇIKGÖZ**0000-0001-7749-705X

Mustafa KARACA*** 0000-0002-5060-1045

Osman AÇIKGÖZ****0000-0003-1444-5847

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji AD

² Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

³ Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD

Yazışma adresi: Deniz AYTEKİN

Medikalp Kardiyoloji Merkezi İnönü Caddesi

Konak/ İzmir

e-mail: denisaytekin@gmail.com

Öz

Amaç: Kardiyoloji uzmanlarının bireysel fiziksel aktivite yapma durumu ve mesleki özelliklerinin hastalarına egzersiz reçetesi verme davranışlarına etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Ulusal kardiyoloji dernekleri aracılığıyla elektronik posta ile kardiyoloji uzmanlarına araştırmaya katılmak için davet gönderildi. Veriler kardiyoloji uzmanlarının internet ortamında doldurduğu bir anketle toplandı.

Bulgular: Araştırmaya 256 kardiyoloji uzmanı katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 41,6±8,4 idi. Katılımcılar ortalama 17,4 yıldır hekim, 11,5 yıldır kardiyoloji uzmanı olarak çalışmaktadır. Katılımcıların %74,6'sı erkektir. Katılımcıların %37,9'u şu an, %66,8'i geçmişte düzenli fiziksel aktivite/egzersiz/spor yaptığını belirtmiştir. Kardiyoloji uzmanlarının %80,1'inin hastaların egzersiz alışkanlıklarını sorguladığı, %96,5'inin sözlü olarak egzersiz önerdiği, %14,8'inin yazılı bir egzersiz reçetesi verdiği saptanmıştır. Egzersiz reçetesi vermeme nedenleri arasında zaman azlığı (%59,4), reçete verme konusunda kendini yeterli görmemek (%27,0), hastaların verilen reçeteyi uygulamayacağını düşünmek (%23,0), reçete verme konusunda kendini güvende hissetmemek (%10,9) öne çıkmaktadır. Hastalara egzersiz önerme davranışı erkek kardiyologlarda kadınlara göre, geçmişte düzenli fiziksel aktivite/egzersiz/spor yapanlarda yapmayanlara göre daha fazlaydı. Üniversitede çalışanların hastalarına egzersiz önerisi verme durumu diğer kurumda çalışanlara göre daha yüksekti. Mesleğe yönelik diğer özelliklerin (hekimlik ve uzmanlık yılı, günde muayene edilen hasta sayısı, bir hastaya ayrılan süre) hastalara egzersiz önerisi ve egzersiz reçetesi verme davranışlarına etkisi olmadığı saptandı. Geçmişte ve günümüzde egzersiz yapan kardiyologların daha yüksek oranda hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verdiği belirlendi.

Sonuç: Kardiyoloji uzmanlarının büyük çoğunluğu sözlü olarak fiziksel aktivite/egzersiz/spor önermekle birlikte çok azı bu önerilerini reçete olarak vermektedir. Geçmişte ve günümüzde egzersiz yapmak hastalara egzersiz önerisi ve egzersiz reçetesi verme davranışlarını olumlu yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Egzersiz alışkanlığı, Egzersiz reçetesi, Kardiyoloji uzmanı,

Abstract

Aim: This paper aim stoinvestigate the role of cardiology specialists' Professional characteristics and the irindividual patterns of physicalactivity on prescribingexercise to the patients.

Method: Letter of invitations were sent viaemail to the potential participants contacted through national cardiology associations. The data were collected by means of a web-based surveyfilled by cardiology specialists.

Findings: A total of 256 cardiologistsparticipated in the study. Themeanage of the participants was 41.6 ± 8.4. Participantsworked as physiciansfor an average of 17.4 yearsand as a cardiologist for 11.5 years.

Geliş Tarihi: 18/02/2020

Kabul Tarihi: 09/03/2020

Of the total sample, 74.6% of the participants were female. While 37.9% of the participants stated that they are currently doing regular physical activity / exercise / sports, 66.8% said they were doing sports only in the past. 80.1% of cardiology specialists looked in to the patients' exercise patterns, 96.5% verbally recommended their patients to exercise and 14.8% gave a written exercise prescription. There are reasons behind not providing an exercise prescription can be listed as the shortage of time (59.4%), physician's doubts on his/her competence in this kind of prescription (27.0%), reservations about patients' willingness on following the prescribed exercise program (23.0%) and feeling insecure about prescribing exercise (10.9%). The ratio of cardiologists recommending patients to exercise was higher both in men than in women and those who regularly did physical activity / exercise / sports than who did not. The ratio of physicians recommending exercise to their patients found to be greater in the group working in the university than employed in other institutions. Various other professional characteristics (years of experience as a physician and as a specialist, the number of patients examined per day, the time allocated to a patient) are found to be having no effect on physicians' recommendations on exercising and their approach to exercise prescriptions. Cardiologists who followed exercise regimens in the past and present tend to give a higher rate of written exercise prescriptions.

Conclusion: Although vast majority of cardiology specialists verbally recommend physical activity / exercise / sports, only few prescribe the suggestions. The fact that a physician has exercised in the past and present has a positive effect on his/her approach to recommending exercises and giving exercise prescriptions.

Keywords: Exercise habit, exercise prescription, cardiologists

Giriş

Bugün dünya çapında bulaşıcı olmayan hastalıkların %6-10'unun fiziksel inaktiviteye bağlı olduğu bilinmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü, fiziksel inaktivitenin yılda yaklaşık 3,2 milyon ölümden sorumlu olduğunu, dünya çapında dördüncü en sık mortalite nedeni olduğunu belirtmektedir (2). "Kronik Hastalıklar Risk Faktörleri Araştırması" sonuçlarına göre Türkiye'de kadın nüfusun %87'si, erkek nüfusun ise %77'si fiziksel aktivite açısından yetersiz durumdadır (3). Fiziksel inaktivitenin, ülkemizde tüm nedenlere bağlı ölümlerin yaklaşık %15'inden sorumlu olduğu ve fiziksel aktivitenin artırılması ile tüm ölümlerin %10,5'inin önlenilebileceği tahmin edilmektedir (3,4). Dünya Sağlık Örgütü, 2013-2020 küresel eylem planı çerçevesinde fiziksel inaktivitenin %20 azaltılmasını planlamıştır. Bunu sağlayabilmek için hekimlere, egzersizi özendirme açısından önemli roller düşmektedir (5). Uluslararası kılavuzlar, bireylerin fiziksel olarak aktif olmaları konusunda bilgilendirilmelerini önermektedir. Erişkinlerin haftalık, minimum 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yüksek şiddette fiziksel aktivite yapmaları, bunların sırasıyla 300 ve 150 dakika hedeflenerek kademeli olarak artırılmaları önerilmektedir (5).

Düzenli egzersiz ile tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp hastalıkları, inme, hipertansiyon, tip-2 diyabetes mellitus, depresyon, birçok kanser (kolon, meme, endometriyum, özofagus, böbrek, mide, akciğer, vb.) riski azalmaktadır. Ayrıca kemik sağlığı, fiziksel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi artmaktadır (5). Sağlıklı ve aktif olmanın özendirilmesinde hekimlerin aktif bir rol almaları, önerilerini sözlü ve yazılı olarak hastalarına vermeleri çok önemlidir (6). Ancak hekimler, fiziksel aktivite konusunda hastalarına rehberlik yapmakta yetersiz kalmaktadır. Birleşik devletlerde yapılan bir çalışmaya göre erişkin bireylerin sadece %34'ü son hekim ziyaretlerinde egzersiz önerisi aldığını belirtmiştir (7). Egzersiz önerildiği koşullarda ise çoğu zaman yeterli özgünlük, detay ve derinliğe ulaşamamaktadır (8). Ülkemizde, hastaların fiziksel aktivite reçetesi alma ve bunun hekim alışkanlıkları ile ilişkisini inceleyen nitelikli çalışma sayısı azdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada aile hekimlerinin fiziksel aktivite düzeyleri oldukça düşük ve egzersiz reçetesi vermede arzu edilen düzeylerin oldukça uzağında oldukları gözlenmiştir (9). Özellikle kardioloji uzmanlarının bireysel alışkanlıklarını ve egzersiz reçetesi yazma davranışlarını değerlendiren çalışmalar dünya ve ülkemiz literatüründe çok azdır. Brezilya'nın başkenti Rio de Janeiro'da 2017 yılında yapılan Kardioloji Kongresinde yapılan bir ankette katılımcılara Dünya Sağlık Örgütü'nün egzersiz önerileri sorulmuştur. Fiziksel aktivite düzeyi ile Kardioloji uzmanı hekimlerin doğru cevap vermeleri arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (10). Bu çalışmada kardioloji uzmanlarının bireysel fiziksel aktivite yapma durumu, mesleki özellikleri ve hastalarına egzersiz reçetesi verme oranları araştırılması amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipte yapılan bu araştırmaya ülkemizdeki ulusal kardioloji derneklerine üye olan tüm kardioloji uzmanları davet edilmiştir. Ülkemizde çalışan, ulusal kardioloji derneklerine üye olan kardioloji uzmanı hekimlere (yaklaşık 3500 kişi) elektronik posta yoluyla, literatürden yararlanarak (11,12) araştırmacılar tarafından oluşturulmuş sorular ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) – Kısa Formun sorularını içeren bir anket gönderilmiştir.

Toplam 30 sorudan oluşan anketin yedi sorusu IPAQ-Kısa Form sorularından, 23 sorusu kardiologların sosyodemografik özellikleri ve egzersiz reçetesi vermesini etkileyebilecek etmenlerin (mesleki koşullar, egzersiz reçetesiyle ilişkili sorular, fiziksel aktivite yapma alışkanlığı ve daha önceki yıllara ait fiziksel aktivite öyküleri) belirlenmesine yönelik sorulardan oluşmaktadır.

Mart 2019 ve Ocak 2020 tarihleri arasında anketin doldurulması ile veriler elde edilmiştir. Anketleri 278 kardioloji uzmanı doldurmuştur. Katılımcıların 22'si anketleri tam olarak doldurmadığından araştırmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak toplamda 256 kardioloji uzmanı araştırmaya katılmıştır.

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (International Physical Activity Questionnaire-IPAQ) – Kısa Form: Araştırmaya katılan kardiyologların fiziksel aktivite düzeyleri IPAQ-Kısa Form ile belirlendi. Craig ve ark. tarafından 15-65 yaş aralığındaki bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek amacıyla geliştirilmiştir (13). Türkiye’de anketinin geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (14). Ankette son 7 günde en az 10 dakika yapılan fiziksel aktivite ile ilgili sorular sorulmaktadır. Anketteki sorulardan kişinin geçen hafta içinde kaç gün ve ne kadar süre ile yüksek şiddette fiziksel aktivite, orta şiddette fiziksel aktivite ve yürüyüş yaptığı belirlenmektedir. Ayrıca günlük olarak hareketsiz (oturma, yatma) geçirilen süre belirlenmektedir. Fiziksel aktivite düzeyi metabolik eşdeğer (MET) ile gösterilir. Yüksek şiddette fiziksel aktivite 8,0 MET, orta şiddette fiziksel aktivite 4,0 MET, yürüme 3,3 MET, oturma 1,5 MET’lik fiziksel aktivite düzeyine denk gelmektedir. Bu değerlerden yararlanılarak haftalık fiziksel aktivite düzeyi (MET dakika/hafta) hesaplanmaktadır. Fiziksel aktivite düzeyleri, hafif (<600 MET dakika/hafta), orta (600-3000 MET dakika/hafta) ve yüksek (>3000 MET dakika/hafta) olarak gruplandırılmıştır (14).

İstatistik analiz: İstatistiksel analizde SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular için kategorik değişkenler sayı ve yüzdelilerle, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, en düşük değer ve en yüksek değerlerle sunulmuştur. İstatistiksel çözümlemede kategorik olan bağımsız değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve eğitimde ki-kare testi, sürekli olan bağımsız değişkenlerle bağımlı değişken arasındaki ilişki bağımsız gruplarda t testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Etik Kurul Onayı: Araştırmacının etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınmıştır(2018/15-20).

Bulgular

Yaş ortalaması $41,6\pm8,4$ olan katılımcıların, %25,4’ü kadın, %74,6’sı erkekti. Katılımcıların ortalama 17,4 yıllık hekimlik ve ortalama 11,5 yıl kardiyoloji uzmanı olarak çalışma deneyimi bulunmaktaydı. Araştırmaya katılan kardiyoloji uzmanlarının diğer sosyo demografik ve mesleki özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Araştırmaya katılan kardiyoloji uzmanlarının %37,9’unun hafif, %46,9’unun orta, %15,2’sinin ise yüksek düzeyde fiziksel aktivite/egzersiz/spor yaptığı saptanmıştır. Araştırmaya katılan kardiyoloji uzmanlarının diğer fiziksel aktivite özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Kardiyoloji uzmanlarının %80,1’inin hastaların egzersiz alışkanlıklarını sorguladığı, %96,5’inin sözlü olarak egzersiz önerdiği, %14,8’inin yazılı bir egzersiz reçetesi verdiği saptanmıştır. Kardiyoloji uzmanı hekimlerin %85,2’sinin hastalarına yazılı bir egzersiz reçetesi vermediği belirlenmiştir.

Hekimlerin egzersiz reçetesi vermelerinin önünde en büyük engeller olarak, zaman azlığı/hasta sayısı fazlalığı (%69,7), egzersiz reçetesi verme konusunda kendini yeterli görmeme (%31,7), hastaların verilen reçeteyi uygulamadığını düşünme (%27,1) öne çıkmıştır (Tablo 3).

Tablo 1. Katılımcıların sosyo demografik ve mesleki özellikleri

Özellikler	Ortalama±SD	Min-Max
Yaş	41.6±8.4	28-80
Hekimlik yılı	17.4±8.8	5-57
Uzmanlık yılı	11.5±7.9	1-50
Hasta muayenesi için harcanan ortalama süre	11.2±7.9	2-45
Günde bakılan hasta sayısı	41.5±27.8	0-130
Cinsiyet	Sayı	%
Erkek	191	74.6
Kadın	65	25.4
Medeni durum		
Evli	223	87.1
Bekar	33	12.9
Sigara alışkanlığı		
Hiç kullanmayan	152	59.4
Bırakmış olan	54	21.1
İçen	50	19.5
Çalışılan kurum		
Üniversite/Eğitim hastanesi	137	53.5
Devlet hastanesi	56	21.9
Özel hastane	39	15.2
Özel merkez	20	7.8
Özel muayenehane	4	1.6
Girişimsel işlem		
Yapan	173	67.6
Yapmayan	83	32.4

Tablo 2. Hekimlerin fiziksel aktivite/egzersiz yapma alışkanlığı

Özellikler	Sayı	%
Düzenli fiziksel aktivite/egzersiz		
Yapan	97	37,9
Yapmayan	159	62,1
Geçmişte düzenli fiziksel aktivite/egzersiz		
Yapan	171	66.8
Yapmayan	85	33.2
Fiziksel aktivite/egzersiz yapmaya engel sağlık sorunu		
Var	16	6.3
Yok	240	93.8
Fiziksel aktivite yapma düzeyleri (MET/Hafta)		
Hafif (0-599)	97	37.9
Orta (600-2999)	120	46.9
Yüksek (>3000)	39	15.2

Tablo 3. Hekimlerin hastalarına egzersiz önerisi ve reçetesi verme özellikleri

Özellikler	Sayı	%
Hastalarınızın egzersiz alışkanlığını sorguluyor musunuz?	205	80,1
Evet	51	19,9
Hayır		
Sözlü egzersiz önerisi veriyor musunuz?	247	96,5
Evet	9	3,5
Hayır		
Yazılı egzersiz reçetesi veriyor musunuz?	38	14,8
Evet	218	85,2
Hayır		
Egzersiz Reçetesi Vermeme Nedenleri? (n=218)		
Zaman azlığı/hasta sayısı fazlalığı	152	69,7
Reçete verme konusunda kendini yeterli görmeme	69	31,7
Reçete verme konusunda kendini güvende hissetmeme	28	12,8
Hastaların verilen reçeteyi uygulamadığını düşünme	59	27,1
Diğer	16	7,3

Hastalara egzersiz önerme davranışı erkek kardiyologlarda daha fazlaydı (p=0,034). Sigara içmeyen veya bırakmış olan hekimlerin hastalarına egzersiz önerisinde bulunma oranı, sigara içen hekimlere göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,001). Üniversite ve eğitim hastanelerinde çalışanların hastalarına egzersiz önerisi verme durumu, diğer kurumlarda çalışanlara göre daha yüksekti (p=0,008). Hastalara egzersiz önerme davranışı girişimsel tedavi yapan hekimlerde yapmayanlara göre daha yüksek orandaydı (p=0,001) Geçmişte düzenli fiziksel aktivite/egzersiz/spor yapanlarda önerme davranışı egzersiz yapmayanlara göre daha fazla bulunmuştur (p=0,001). Hekimlerin bireysel fiziksel aktivite düzeyleri (MET/hafta) arttıkça hastalarına egzersiz önerisinde bulunma davranışının arttığı belirlenmiştir (p=0,004; Tablo 4).

Tablo 4. Hekimlerin sosyo demografik, mesleki ve fiziksel aktivite özellikleri ile hastalarına sözlü egzersiz önerisi verme davranışları arasındaki ilişki

Değişkenler	Sözlü Egzersiz Önerisi		p*
	Veren n (%)	Vermeyen n (%)	
Cinsiyet			
Erkek	187 (97,9)	4 (2,1)	0,034
Kadın	60 (92,3)	5 (7,7)	
Sigara İçme Durumu			
İçen	44(88)	6(12)	0,001
Bırakmış	53(98,1)	1(1,9)	
Hiç kullanmayan	150(98,7)	2(1,3)	
Çalışılan Kurum			
Üniversite/Eğitim Hastanesi	137(100)	0	0,008
Devlet Hastanesi	51(91,1)	5(8,9)	
Özel Hastane	37(94,9)	2(5,1)	
Özel Merkez/Muayenehane	22(91,7)	2(8,3)	
Girişimsel Tedavi			
Yapan	172(99,4)	1(0,6)	0,001
Yapmayan	75(90,4)	8(9,6)	
Düzenli Egzersiz			
Yapan	96(99)	1(1)	0,092
Yapmayan	151(95)	8(5)	
Geçmişte Düzenli Egzersiz			
Yapan	170(99,4)	1(0,6)	0,001
Yapmayan	77(90,6)	8(9,4)	
Fiziksel Aktivite Düzeyi (MET/hafta)			
Hafif (0-599)	89(91,8)	8(8,2)	0,004
Orta (600-2999)	119(99,2)	1(0,8)	
Yüksek (>3000)	39(100)	0	

*Pearson ki-kare testi

‡Eğimde ki kare testi

Mesleki özelliklerin (yaş, hekimlik ve uzmanlık yılı, günde muayene edilen hasta sayısı, bir hastaya ayrılan süre) hastalara egzersiz önerisi verme davranışlarına etkisi olmadığı saptanmıştır (p>0,05; Tablo 5).

Tablo 5. Hekimlerin bazı mesleki özellikleri ile hastalara egzersiz önerisi verme davranışları arasındaki ilişki

Gruplar:	Yaş‡	Hekimlik yılı‡	Uzmanlık yılı‡	Hasta muayenesi için harcanan ortalama süre‡	Günde bakılan hasta sayısı‡
Veren (n=247)	41.6 ±8.5	17.5 ±8.9	11.6 ±7.9	11.1 ± 7.9	41.6 ±27.9
Vermeyen (n=9)	40.3±6.3	15.3 ±6.9	8.7 ±6.1	13.9 ± 5.5	39.4 ±24.2
p*	0.658	0.477	0.283	0.304	0.819

*Bağımsız gruplarda t testi, ‡Ortalama±SD

Hekimlerin, hastalarına yazılı reçete vermeleri konusunda yapılan analizde, hekimin cinsiyeti, yaşı, kaç yıldır hekimlik veya kardioloji uzmanlığı yaptığı, sigara alışkanlığı, çalıştığı kurum, girişimsel tedavi yapıp yapmaması, hastaya ayırdığı süre, baktığı hasta sayısı anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Ancak geçmişte düzenli egzersiz yapmış hekimlerin, yapmamış olanlara göre hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışı daha fazla bulunmuştur (p=0,001). Hekimlerin bireysel fiziksel aktivite düzeyleri (MET/hafta) arttıkça hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının arttığı belirlenmiştir (p=0,019; Tablo 6).

Tablo 6. Hekimlerin sosyo demografik, mesleki ve fiziksel aktivite özellikleri ile hastalarına yazılı egzersiz önerisi verme davranışları arasındaki ilişki

Değişkenler	Yazılı Egzersiz Reçetesi		
	Veren n (%)	Vermeyen n (%)	p*
Cinsiyet			
Erkek	33 (17,3)	158 (82,7)	0,060
Kadın	5(7,7)	60 (92,3)	
Sigara İçme Durumu			
İçen	10(20)	40(80)	0,498
Bırakmış	8(14,8)	46(85,2)	
Hiç kullanmayan	20(13,2)	132(86,8)	
Çalışılan Kurum			
Üniversite/Eğitim Hastanesi	22(100)	115(83,9)	0,160
Devlet Hastanesi	6(91,1)	50(89,3)	
Özel Hastane	9(94,9)	30(76,9)	
Özel Merkez/Muayenehane	1(91,7)	23(95,8)	
Girişimsel Tedavi			
Yapan	28(16,2)	145(83,8)	0,384
Yapmayan	10(12)	73(88)	
Düzenli Egzersiz			
Yapan	18(18,6)	79(81,4)	0,192
Yapmayan	29(12,6)	139(87,4)	
Geçmişte Düzenli Egzersiz			
Yapan	34(19,9)	137(80,1)	0,001
Yapmayan	4(4,7)	81(95,3)	
Fiziksel Aktivite Düzeyi (MET/hafta)			
Hafif (0-599)	7(7,2)	90(92,8)	0,019‡
Orta (600-2999)	23(19,2)	97(80,8)	
Yüksek (>3000)	8(20,5)	31(79,5)	

*Pearson ki-kare testi

‡Eğimde ki kare testi

Mesleki özelliklerin hastalara yazılı egzersiz reçetesi verme davranışlarına etkisi olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$; Tablo 7).

Tablo 7: Hekimlerin bazı mesleki özellikleri ile hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışları arasındaki ilişki

Gruplar:	Yaş‡	Hekimlik yılı‡	Uzmanlık yılı‡	Hasta muayenesi için harcanan ortalama süre‡	Günde bakılan hasta sayısı‡
Yazılı Egzersiz Reçetesi					
Veren (n=38)	44.3 ± 10.8	20.1 ± 11.2	11.6 ± 7.9	13.4 ± 9.1	39.4 ± 29.6
Vermeyen (n=218)	41.1 ± 7.9	16.9 ± 8.3	8.7 ± 6.1	11.1 ± 7.7	41.9 ± 27.5
p*	0.089	0.100	0.108	0.108	0.628

*Bağımsız gruplarda t testi, ‡Ortalama±SD

Tartışma

Bu araştırmaya katılan kardiyoloji uzmanlarının %96,5'i hastalarına sözlü olarak egzersiz önerdiğini belirtmekle birlikte, yalnızca %14,8'i yazılı bir egzersiz reçetesi verdiğini belirtmiştir. Hastalara sözlü olarak egzersiz önerme davranışının erkek kardiyologlarda, sigara içmeyen veya bırakmış olanlarda, üniversite ve eğitim hastanelerinde çalışanlarda, girişimsel tedavi yapanlarda, geçmişte düzenli fiziksel aktivite/egzersiz/spor yapanlarda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Hekimlerin günümüzdeki bireysel fiziksel aktivite düzeyleri arttıkça hastalarına egzersiz önerisinde bulunma davranışının arttığı saptanmıştır. Geçmişte düzenli egzersiz yapmış hekimlerin hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Hekimlerin bireysel fiziksel aktivite düzeyleri arttıkça hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının arttığı belirlenmiştir.

Araştırmaya katılan kardiyoloji uzmanlarının %80,1'inin hastaların egzersiz alışkanlıklarını sorguladığı, %96,5'inin hastalarına sözlü olarak egzersiz önermekle birlikte, yalnızca %14,8'inin yazılı bir egzersiz reçetesi verdiğini saptanmıştır. Yazılı verilen reçete oranı her ne kadar düşük olsa da yüksek sorgulama ve sözlü öneri oranları cesaret vericidir. Literatürde hekimlerin egzersize yaklaşımına ilişkin çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Birleşik Devletler 'de erişkinlerin sadece %34'ü son muayenelerinde egzersize yönelik danışmanlık aldıklarını belirtmişlerdir (7). Hindistan'da yapılan bir çalışmada, hekimlerin %25'inin hastalarının fiziksel aktivite düzeyini sorguladığı ve buna yönelik egzersiz önerilerinde bulunduğu saptanmıştır (15). 2011 yılında Avustralya'dan yayımlanan bir çalışma, hekimlerin %32'sinin hastaları ile egzersiz hakkında hiçbir zaman veya çok nadiren konuştuklarını belirtmektedir. Ayrıca bu hekimlerin %60'ı, kendi gittikleri doktorları ile egzersiz konusunda neredeyse hiç konuşmadıklarını tespit edilmiştir (16).

Batılı diğer bazı kaynaklarda ise hastaların fiziksel aktivite alışkanlığını sorgulayan hekim oranı %85'lere kadar çıkmaktadır (17). Çalışmamızda izlenen bu yüksek oran çalışmamızın kardiyoloji uzmanlarında yapılmış olması, katılımin büyük oranda eğitim araştırma hastaneleri ve üniversite hastanelerinden olmasına, ankete katılan kardiyoloji uzmanlarının konuya dair olası bilgi ve ilgilerine bağlanabilir. Çalışmamıza katılan kardiyoloji uzmanı hekimlerin %85,2'si hastalarına yazılı bir egzersiz reçetesi vermemektedir. Kanada'da yapılan ve 13.166 aile hekiminin katıldığı bir çalışmada, hekimlerin %16'sı hastalarına egzersiz reçetesi verdiklerini belirtmişlerdir (17). Bu oran bizim çalışmamızın sonuçları ile örtüşmektedir. Sadece sözel egzersiz önerilerine karşılık, yazılı ve sözel önerilerin beraber verilmesi bireylerin fiziksel aktivite ve egzersize yönelmelerini anlamlı oranda arttırabilir. Yazılı egzersiz reçetesi bireylerin anlamasını ve uygulamasını kolaylaştırabilir. Yazılı önerilerin ilaç tedavisi benzeri algılanması, önemini arttırmakta ve özellikle yaşlı hastalarda unutmalarından kaynaklanabilecek sorunları önlemektedir (18,19). Yazılı egzersiz reçetesi ve sözlü önerilerin beraber verilmesi, fiziksel aktivite ve egzersize katılımı arttırmada ek fayda sağlayabilir.

Araştırmamıza katılan erkek kardiyologlarda hastalara egzersiz önerme davranışı daha fazla bulunmuştur. Kanada'da yapılan ve 13166 birinci basamak hekiminin değerlendirildiği çalışmada, katılanların yaklaşık kadın erkek oranı sırasıyla %38 ve %61 idi. Bu çalışmada kadın birinci basamak hekimlerinin hastalarını sorgulamada, sözlü ve yazılı egzersiz reçetesi vermede erkek meslektaşlarına göre anlamlı oranda daha başarılı oldukları izlenmektedir (17). Çalışmamızda izlenen sonuç ise araştırmamızdaki katılımcılar arasında kadın kardiyolog oranının düşük olmasından kaynaklanıyor olabilir. Araştırmamızda sigara içmeyen veya bırakmış olan kardiyologların hastalarına egzersiz önerisinde bulunma oranının, sigara içen hekimlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Sigara içen hekimlerin hastalarına yaşam tarzı değişikliği konusunda rehberlik yapmada içmeyenlere göre daha az başarılı oldukları bilinmektedir. 323 hekimin incelendiği bir çalışmada sigara içmeyen hekimler, hastalarına sigarayı bıraktırmada sigara içen hekimlere göre daha aktif rol almaktadırlar (20). Kronik hastalıkların önlenmesinde, sağlıklı yaşam alışkanlıkları sergileyen ve hastalarına rol model olan birinci basamak hekimlerinin, bu olumlu alışkanlıkları hastalarına kazandırmada daha başarılı olacakları düşünülmektedir. Kendileri uygulamadıkları sağlıklı yaşam önerilerini, hastalarına önermede zorluk çekmektedirler (21). Çalışmamızda çıkan sonuç ile beraber değerlendirildiğinde, hekimlerin bireysel sağlıklarına gösterdikleri özen, hastalarının sağlığına olan yaklaşımında etkin rol oynuyor olabilir. Bu anlamda hekimlerin sağlığına yönelik yapılan düzenlemeler ve eğitimler hastalarının sağlığı üzerine de olumlu etkiler yansıtabilir.

Araştırmamızda üniversite ve eğitim hastanelerinde çalışan kardiyologların hastalarına egzersiz önerisi verme davranışı, diğer kurumlarda çalışanlara göre daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Hastalara egzersiz önerme davranışı girişimsel tedavi yapan hekimlerde yapmayanlara göre daha yüksek orandadır.

Kanada'da birinci basamak hekimlerini inceleyen bir çalışmada, eğitim kliniklerinde çalışan hekimlerin, hastalarını sorgulamada, yazılı ve sözlü egzersiz reçetesi vermede ve ayrıca hastalarının değerlendirilmesi için diğer sağlık profesyonellerine yönlendirmede toplum sağlığı merkezlerinde çalışan (*communityclinics*) hekimlere göre daha başarılı oldukları izlenmiştir (17). Bu bulgular çalışmamızdaki sonuçlarla tutarlılık göstermektedir.

Araştırmamızda geçmişte ve günümüzde düzenli fiziksel aktivite/egzersiz/spor yapan kardiologlarda hastalarına egzersiz önerisi verme davranışının egzersiz yapmayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Estonya'da kadın aile hekimlerinin ağırlıklı olarak incelendiği bir çalışmada, katılımcıların oldukça aktif oldukları, %92'sinin orta ve yüksek şiddette fiziksel aktivite yaptıkları belirtilmiştir. Bu hekimlerin hastalarına egzersiz konusunda rehberlik yapma oranı da %94 olarak kaydedilmiştir. Oysa İrlanda'daki bir çalışmada ise, birinci basamak hekimlerinin %43'ünün fiziksel olarak inaktif olduğu saptanmıştır (22). Birçok hekim, söz konusu yaşam değişikliği olunca hastalarına rehberlik etmede güvensizlik yaşamaktadır. Hekimlerin düzenli egzersiz yapmaları hastalarına rehberlik etmelerinde yardımcı olabilir (20). Fiziksel olarak aktif doktorların, hastalarını egzersize yönlendirmede ve rol model olmada fiziksel olarak inaktif hekimlere göre daha başarılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (7). Fiziksel olarak aktif doktorların hastalarını fiziksel aktivite ve egzersize yönlendirmede daha başarılı oldukları diğer çalışmalarda da gösterilmiştir (15).Geçmişte yarışmacı spor yapan hekimlerin %86'sı fiziksel inaktivitenin önlenmesinin, en az tedavi edici hekimlik kadar önemli olduğunu belirtmiştir. Bu oran geçmişte yarışmacı spor yapmayan hekimlerde ise %54 olarak izlenmiştir (16). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu bilgiler ile tutarlıdır. Fiziksel aktivite yapmayan hekimler, egzersiz konusunda hastalarını daha az sorguluyor ve daha az egzersiz önerisinde bulunuyor olabilir. Ayrıca Brezilya'da yapılan çalışmada, egzersiz kılavuzlarının önerilerini doğru bilme ile kardioloji uzmanı hekimlerin bireysel fiziksel aktivite düzeyleri arasında lineer bir ilişki izlenmiştir (23). Her ne kadar çalışmamız içerisinde sorgulanmamış olsa da fiziksel olarak yeterince aktif olmayan hekimlerin egzersiz kılavuzlarının önerilerine hâkim olmadıklarını düşünülerek buna yönelik eğitim programları planlamak faydalı olabilir.

Bizim çalışmamızda geçmişte düzenli egzersiz yaptığını bildiren kardiologların yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Günümüzde düzenli fiziksel aktivite yaptığını belirten kardiologların hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışı diğer kardiologlardan farklı bulunmamıştır. Ancak son yedi gün içindeki fiziksel aktivite düzeyleri sorgulandığında kardiologların fiziksel aktivite düzeyleri (MET/hafta) arttıkça hastalarına yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının arttığı bulunmuştur. Hekim olsa bile fiziksel aktivite yapma davranışı öznel olarak yorumlanabileceği için kişilerin fiziksel aktivite yaptığını belirtmesi gerçeği yansıtmayabilir.

Fiziksel aktivite düzeyini daha nesnel bir şekilde ölçen IPAQ-Kısa Form ile toplanan verilerin daha güvenilir sonuçlar olması nedeniyle günümüzde yapılan fiziksel aktivite düzeyini bu sonuçların daha doğru yansıttığını düşünebiliriz.

Araştırmamızda kardiologların, hastalarına sözlü egzersiz önerisi ya da yazılı egzersiz reçetesi vermeleri ile hekimin yaşı, kaç yıldır hekimlik ve kardioloji uzmanlığı yaptığı, hastaya ayırdığı süre, baktığı hasta sayısı arasında ilişki bulunmamıştır. Literatür incelendiğinde hekimlerin, hastalarının yaşam şeklini sorgulamada ve egzersiz reçetesi vermelerinin önündeki en büyük engel olarak hasta yoğunluğu ve iş yükünün belirtildiği gözlenmiştir (7,15,17). Çalışmamıza katılan kardioloji uzmanları, hasta muayenesi için yaklaşık 11 dakika zaman ayırmaktaydı. Birleşik Devletler'de 2018 yılında yapılan 20.329 uzman doktorun katıldığı bir ankette, kardiologların %65'i hasta başına 13-24 dakika ayırdıklarını belirtmektedirler (24). Çalışmamızda katılımcıların günlük hasta sayısı ortalama 41 olarak izlenmiştir. Birleşik Devletler'de 2018 yılında yayımlanan, 8774 hekimle yapılan anket çalışmasında, uzman hekimlerin günde ortalama 20,5 hasta muayene ettiği kaydedilmiştir (25). Bizim sonuçlarımız diğer çalışmalardan farklı olarak ülkemizdeki kardioloji uzmanlarının ağır bir iş yüküyle karşı karşıya olmasına karşın, bunun egzersiz önerisi ya da reçetesi verme davranışını etkilemediğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda kardioloji uzmanı hekimleri egzersiz reçetesi vermeme ikinci en sık neden olarak reçete verme konusunda kendini yeterli görmemeyi (%27,0) belirtmişlerdir. 2016 ve 2017 yıllarında yayımlanan çalışmalarda, egzersiz reçetesi vermede hekimlerin kendilerine güvenmediklerini ayrıca egzersize yönelik eğitiminin, hekimlerin günlük pratiklerinde olumlu etkilere neden olabileceği göstermiştir (26,27). Tıp fakültesi, kardioloji uzmanlık eğitimi olmak üzere mezuniyet sonrası dönemini de kapsayacak şekilde eğitim planlamaları yapmak hekimlerimizin konuya ilişkin bilgi ve güvenini artırabilir.

Bu araştırma kardioloji uzmanlarının egzersiz önerisi vermesi ve egzersiz reçetesi yazması konusunda durumu belirlemeye yönelik Türkiye'de yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Geçmişe dönük veri toplamada hafıza faktörünün etkisi, verilerin yüz yüze görüşmeyle değil internet üzerinden elde edilmesi, istenen verileri toplamak için soru sayısının artması ve buna bağlı anketi tam doldurma oranının azalması sonuçların tam olarak doğru bir şekilde elde edilmesini azaltmış olabilir. Kanada'da yapılan aile hekimlerine yönelik çalışmada ankete katılım %51 düzeyinde iken bizim çalışmamızda bu oran %8 civarındadır. Ankete katılımın düşük oranda olması, hekimlerin ankete katılmada, soruları cevaplamada seçici davrandığını dolayısıyla da çalışma sonuçlarının ülkemiz geneli kardioloji uzmanı hekim pratiğini yansıtmada kısıtlılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, kardiyoloji uzmanlarının büyük çoğunluğunun sözlü olarak fiziksel aktivite/egzersiz/spor önermekle birlikte çok azı bu önerilerini reçete olarak verdiği belirlenmiştir. Geçmişte düzenli egzersiz yaptığını bildiren kardiyologların sözlü egzersiz önerme ve yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının daha fazla olduğu belirlenmiştir. Son yedi gün içindeki fiziksel aktivite düzeyleri sorgulanarak elde edilen sonuçlara göre de kardiyologların fiziksel aktivite düzeyleri arttıkça hastalarına sözlü egzersiz önerme ve yazılı egzersiz reçetesi verme davranışının arttığı belirlenmiştir. Hekimlerin bireysel egzersiz alışkanlıklarının desteklenmesi, tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimi süreçlerinde, mezuniyet sonrası eğitimlerinde fiziksel aktivite ve egzersiz rehberliği konusunda planlı eğitimlere dahil edilmeleri faydalı olabilir.

Çalışma anketinin kardiyoloji uzmanı hekimlere elektronik posta ile ulaştırılmasında Türk Kardiyoloji Derneği ve Kardiyovasküler Akademi Derneği'nin önemli katkıları olmuştur, bu yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT; Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*. 2012 Jul 21;380(9838):219-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9. PMID: 22818936; PMCID: PMC3645500.
2. Gagliardi AR, Abdallah F, Faulkner G, Ciliska D, Hicks A. Factors contributing to the effectiveness of physical activity counselling in primary care: a realist systematic review. *Patient Educ Couns*. 2015 Apr;98(4):412-9. doi: 10.1016/j.pec.2014.11.020. Epub 2014 Dec 3. Erratum in: *Patient Educ Couns*. 2015 Jul;98(7):923. Abdallah, Flavia [added]. PMID: 25499578.
3. Demirel H, Kayihan H. Türkiye Fiziksel Aktivite Rehberi, 2. baskı. Ankara: Kuban Matbaacılık Yayıncılık, 2014
4. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (Eds). Türkiye Hastalık Yüklü Çalışması, 2004. Ankara: Sağlık Bakanlığı RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, 2006.
5. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM ve ark. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018 Nov 20;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854. PMID: 30418471.
6. Lorena Christine A. Albuquerque, Nabil Ghorayeb. The Truth is that Doctors do not Prescribe Physical Activities. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019;32(5):481-482
7. Lobelo F, Duperly J, Frank E. Physical activity habits of doctors and medical students influence their counselling practices. *Br J Sports Med*. 2009 Feb;43(2):89-92. doi: 10.1136/bjsm.2008.055426. Epub 2008 Nov 19. PMID: 19019898.
8. Green, A., Engstrom, C., & Friis, P. (2018). Exercise: an essential evidence-based medicine. *The Medical Journal of Australia*, 208(6), 242-243.
9. Akçer Mehmet Emin, Uzmanlık Tezi 2017. Hekimlerin Egzersiz Recetelendirilmesi Hakkındaki Bilgi Ve Tutumlarını Ölçme. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı
10. Meira, Diogo Thadeu, Gonçalves,, ve ark. (2019). Talk the talk and walk the walk! Association between Weekly Exercise Load and Knowledge about Recommendations for Fighting Inactivity. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 32(5), 473-480. Epub April 01, 2019. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20190023>
11. Abramson, S., Stein, J., Schaefele, M., Frates, E., & Rogan, S. (2000). Personal exercise habits and counseling practices of primary care physicians: a national survey. *Clinical Journal of Sport Medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 10(1), 40-48. doi:10.1097/00042752-200001000-00008
12. Thornton, J. S., Frémont, P., Khan, K. ve ark. (2016). Physical activity prescription: a critical opportunity to address a modifiable risk factor for the prevention and management of chronic disease: a position statement by the Canadian Academy of Sport and Exercise Medicine. *British journal of sports medicine*, 50(18), 1109-1114. doi:10.1136/bjsports-2016-096291
13. Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström M. ve ark. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*, 35(8), 1381-1395. doi:10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
14. Saglam, M., Arkan, H., Savci, S. ve ark. (2010). International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and motor skills*, 111(1), 278-284. doi:10.2466/06.08.PMS.111.4.278-284
15. Patra, L., Mini, G. K., Mathews, E., & Thankappan, K. R. (2015). Doctors' self-reported physical activity, their counselling practices and their correlates in urban Trivandrum, South India: should a full-service doctor be a physically active doctor?. *British journal of sports medicine*, 49(6), 413-416. doi:10.1136/bjsports-2012-091995
16. Gnanendran, A., Pyne, D. B., Fallon, K. E., & Fricker, P. A. (2011). Attitudes of medical students, clinicians and sports scientists toward exercise counselling. *Journal of sports science & medicine*, 10(3), 426-431.
17. Petrella, R. J., Lattanzio, C. N., & Overend, T. J. (2007). Physical activity counseling and prescription among Canadian primary care physicians. *Archives of internal medicine*, 167(16), 1774-1781. doi:10.1001/archinte.167.16.1774
18. Swinburn, B. A., Walter, L. G., Arroll, B., Tilyard, M. W., & Russell, D. G. (1998). The green prescription study: a randomized controlled trial of written exercise advice provided by general practitioners. *American journal of public health*, 88(2), 288-291. doi:10.2105/ajph.88.2.288
19. Pfeiffer, B. A., Clay, S. W., & Conatser, R. R., Jr (2001). A green prescription study: does written exercise prescription by a physician result in increased physical activity among older adults?. *Journal of aging and health*, 13(4), 527-538. doi:10.1177/089826430101300405
20. Howe, M., Leidel, A., Krishnan, S. M., Weber, A., Rubenfire, M., & Jackson, E. A. (2010). Patient-related diet and exercise counseling: do providers' own lifestyle habits matter?. *Preventive cardiology*, 13(4), 180-185. doi:10.1111/j.1751-7141.2010.00079.x
21. Oberg, E. B., & Frank, E. (2009). Physicians' health practices strongly influence patient health practices. *The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 39(4), 290-291. <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2009.422>
22. Suija, K., Pechter, Ü., Maarros, J. ve ark. Physical activity of Estonian family doctors and their counselling for a healthy lifestyle: a cross-sectional study. *BMC Family Practice* 11, 48 (2010). <https://doi.org/10.1186/1471-2296-11-48>
23. Meira, Diogo Thadeu, Gonçalves,, ve ark. (2019). Talk the talk and walk the walk! Association between Weekly Exercise Load and Knowledge about Recommendations for Fighting Inactivity. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 32(5), 473-480. Epub April 01, 2019. <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20190023>
24. <https://www.medscape.com/slideshow/2018-compensation-cardiologist-6009651#24> Erişim tarihi: 07.02.2020.
25. <https://physiciansfoundation.org/wp-content/uploads/2018/09/physicians-survey-results-final-2018.pdf> Erişim tarihi: 07.02.2020.
26. Solmundson, K., Koehle, M., & McKenzie, D. (2016). Are we adequately preparing the next generation of physicians to prescribe exercise as prevention and treatment? Residents express the desire for more training in exercise prescription. *Canadian medical education journal*, 7(2), e79-e96.
27. O'Brien, M. W., Shields, C. A., Oh, P. I., & Fowles, J. R. (2017). Health care provider confidence and exercise prescription practices of Exercise is Medicine Canada workshop attendees. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 42(4), 384-390. doi:10.1139/apnm-2016-0413

The Factors Affecting Mortality In Penetrating Liver Injuries Due to Military And Civilian Fire Arms

Askeri ve Sivil Ateşli Silahlara Bağlı Penetran Karaciğer Yaralanmalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler

Öz

Amaç: Ateşli silahlara bağlı karaciğer yaralanmalarında mortaliteyi etkileyen faktörleri belirlemek.

Materyal ve Metod: Çalışmada 593 karaciğer yaralanma olgusuna ait bilgiler retrospektif olarak incelendi. Bu olgularda yaralanmaya neden olan projektile (wounding agent), yaralanmadan sonra uygulanan hızlı mayi replasmanı, injury-surgery time, yaralanan bölgenin anatomik özelliği (sağ, sol ve bilobar) ve karaciğerdeki hasarlanma derecesinin (Grade) mortalite üzerine etkisi araştırıldı.

Bulgular: Saldırı (piyade) tüfeği yaralanmalarında mortalite oranı (%23.9), tabanca ve şarapnel yaralanmalarına göre (%13 ve 11.3) anlamlı olarak yüksek bulundu. Preoperatif dönemde uygulanan hızlı mayi tedavisinin mortaliteyi azalttığı (%16.9 ve %26.1), injury surgery intervali, 2 saatten kısa ve uzun olan olgularda mortalitenin anlamlı olarak değiştiği (%13.7 ve %25), bütün yaralanma tiplerinde, bilobar ve sağ lob yaralanmalarında mortalitenin sol loba göre daha yüksek olduğu ve görülen ölümlerin en büyük nedeninin şok veya asidoz, hipotermi ve koagülopati olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç: Karaciğer yaralanmalarında mortalite; wounding agent, yaralanmanın anatomik özelliği ve tedaviye göre değişiklik gösterir.

Anahtar Kelimeler: Abdominal ateşli silah yaralanmaları, Karaciğer yaralanması, mortalite

Abstract

Aim: To determine the factors affecting mortality in liverinjuries due to fire arms.

Material and Method: In the study, the data of 593 liverinjury cases were analyzed retrospectively. In these cases, the effect of wounding agentcausing injury, rapid fluid replacement after injury, injury-surgery time, anatomical feature of the injuredarea (right, leftandbilobar) and the degree of injury in the liver (Grade) were investigated.

Results: Mortality rate (23.9%) in assault (infantry) rifleinjurieswas significantly higher than gun and shrapnelinjuries (13 and 11.3%). Rapid fluid treatment in the preoperative periodreduces mortality (16.9% and 26.1%), injury surgery interval, mortality significantly changes in cases less than 2 hours and longer (13.7% and 25%), mortality in alltypes of injury, bilobar and right lobe injuries It was determined that it was higher than left lobe and the biggest cause of deaths was shockoracidosis, hypothermia and coagulopathy.

Conclusion: Mortality in liverinjuries varies according to the woundingagent, anatomical feature of the injury and treatment.

Keywords: Abdominal gunshot wounds, Hepaticinjury, mortality

Şahin KAYMAK* 0000-0003-4717-5791

Ali İhsan UZAR* 0000-0003-0889-1496

* Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Şahin KAYMAK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi,

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Etlik/ Ankara

E-mail adresi:sahinkaymak@hotmail.com

Geliş Tarihi: 31/01/2020

Kabul Tarihi:11/02/2020

Giriş

Ateşli silahlara bağlı abdominal travmalarda karaciğer yaralanmaları %15-30 oranında görülür (1,2,3). Karaciğer yaralanmalarında mortalite oranları; organın yaralanma derecesi, ek organ yaralanması, perihepatik vasküler yaralanmanın varlığı ve uygulanan tedavinin zaman ve etkinliğine bağlı olarak % 10 ve % 40 arasında bildirilmiştir (4,5). Bu veriler, genellikle kentlerde meydana gelen ve yaralıların kısa süre içinde canlı olarak ulaştıkları sivil travma merkezleri veya hastanelere aittir (1,2,3,4,5). Oysa askeri çatışma koşulları, kullanılan silahlar, tahliye süresi ve çatışma alanında ilk yardım olanakları sivil yaralanmalardan farklı özellikler gösterir.

Türkiye’de son 30 yıl içinde terör saldırıları nedeni ile çok sayıda insan yaralanmış veya hayatını kaybetmiştir. Meydana gelen penetran karaciğer travmalarında, askeri ve sivil silahlar, karaciğerdeki yaralanma derecesi, uygulanan ilk yardım ve tedaviye başlama süresine göre mortaliteyi etkileyen faktörler çok merkezli ve retrospektif olarak araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmada 20 yıl süre zarfında, penetran abdominal yaralanma nedeniyle 14 ayrı hastaneye getirilen yaralıların vurulma zamanı, çatışma alanındaki ilk yardım bulguları, tahliye süresi, ameliyat bulguları ve çatışma alanında veya hastanede ölen olguların otopsi raporları retrospektif olarak incelendi. Çalışma öncesinde Etik kurul onayı alınmıştır.

Abdominal yaralanma ile birlikte, kranial yaralanmalar, tedavi için torakotomi gerektiren aktif kanamalı toraks ve torako abdominal yaralanmalar, karaciğer yaralanması ile ilgili olmayan ve mortalite nedeni olabilecek majör abdominal damar (aort ve inferior vena cava inferior kısmı, ilyak ve majör mezenterik damarlar) yaralanma olguları çalışma dışı bırakıldı. Karaciğer yaralanması ile birlikte sadece toraks tüpü ile drenajın yeterli görüldüğü diyafragma ve toraks yaralanma olguları, karaciğerdeki yaralanma ile ilişkili majör abdominal damar (inferior vena cava süperior kısmı, v. hepatica, v.porta) ve diğer solid organ yaralanmaları çalışmaya dahil edildi. Seçilen 2962 abdominal yaralanma olgusu içinde 593 karaciğer yaralanma olgusu belirlendi. Olay raporları, tanıklar, ilk yardım, ameliyat, radyoloji ve otopsi bulgularına dayanarak yaralamaya neden olan etkenler (wounding agent); piyade tüfeği mermisi (high velocity bullet=HVB), tabanca mermisi (civilian in jury: low velocity bullet= LVB) ve şarapnel olarak üç gruba ayrıldı. Karaciğer yaralanmaları American Association for the Surgery of Trauma (AAST) Liver Injury Scale (1994 Revision)’e göre sınıflandırıldı (6) (Tablo 1).

Tablo 1: AAST Liver in jury Scale (1994 Revision)

Grade	Yaralanma tipi	Yaralanma tanımı
I	Hematom Laserasyon	Subkapsüler, yüzey alanı < %10 Kapsüler yırtık < 1 cm parankimal derinlikte
II	Hematom Laserasyon	Subkapsüler, %10-50 yüzey alanı; intraparakimal, çapı < 10cm 1-3 cm parankimal derinlikte, uzunluğu < 10 cm
III	Hematom Laserasyon	Subkapsüler, yüzey alanı >%50 veya ↑, rüptüresubkapsüler veya parankimalhematom. İntraparakimalhematom>10 cm >3 cm parankimal derinlik
IV	Laserasyon	Parankimal yırtık, lobun %25-75'i
V	Laserasyon Vasküler	Parankimal yırtık, lobun >%75'i Juktastavenözhepatik yaralanmalar; İVK, majorhepatikvenler
VI	Vasküler	Hepatikavülsiyon

Karaciğer yaralanmalarında mortaliteyi etkileyen faktörler; yaralamaya neden olan silah, çatışma koşulları ve yaralanma özelliklerine göre beş ana grupta incelendi.

Yaralanma yerinde ve tahliye sırasında uygulanan hızlı mayı replasmanının mortalite üzerine etkisi,

Yaralanmadan ameliyata kadar geçen sürenin (injury surgery time) mortalite üzerine etkisi,

Yaralayıcı ajana göre (HVB, LVB, şarapnel) mortalite oranları,

Oluşan yaralanmanın anatomik özelliğine göre (sağ, sol ve bilobar) mortalite oranı,

Karaciğerdeki yaralanma derecesinin (AAST) mortalite üzerine etkisi,

Yaralanma ve uygulanan tedavi sonrası görülen ölümler iki gruba ayrıldı.

HÖM (Hastane öncesi mortalite): Yaralı hastaneye gelmeden çatışma alanında veya tahliye sırasında görülen ölümler.

HM (Hastane mortalitesi) :Hastanede uygulanan tedavi sırasında meydana gelen, şok, asidoz+ hipotermi+ koagülopati sendromu, tekrar kanama ve diğer komplikasyonlar nedeniyle meydana gelen ölümler.

Bulgular

2962 penetran abdominal yaralanma olgusunda en sık etken olarak HVB yaralanması (1830 olgu), daha az sayıda şarapnel (860 olgu) ve LVB (272 olgu) yaralanması belirlendi. Bu etkenlere göre karaciğer yaralanması görülme sıklıkları ve mortalite oranları; HVB yaralanmalarında; şarapnel ve tabanca yaralanmalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (P=0.009) (Tablo 2).

Tablo 2: Yaralamaya neden olan etkene göre karaciğer yaralanma görülme sıklıkları ve mortalite oranları.

	HVB	Şarapnel	LVB
Abdominal yaralanma	1830	860	272
Karaciğer yaralanması	426 (%23.2)	123 (%14.3)	44 (%16.1)
Mortalite	102 (%23.9)	16 (%13)	5 (%11.3)

Yaralanma yerinden hastaneye kadar geçen süre içinde çatışma alanında ve tahliye sırasında uygulanan hızlı mayi replasmanının (>1000 cc/saat) mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı belirlendi (P=0.003) (Tablo 3).

Tablo 3: Hastane öncesi hızlı mayi replasmanının mortalite üzerine etkisi;

	HVB		Şarapnel		LVB		Toplam	
Olgular	426		123		44		593	
FFA	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok
Olgular	230	196	56	67	35	9	325	272
MR	44(%19.1)	58(%29.5)	5(%8.5)	11(%16.4)	3(%8.5)	2(%22.2)	52(%16.9)	71(%26.1)

FFA: Field first aid (Çatışma alanında ilk yardım), MR: Mortalite hızı

Yaralanma anından ameliyata kadar geçen süre (IST=injury surgery time); 2 saatten kısa ve uzun olarak ikiye ayrıldığında hastane öncesi mortalite (PHM) ve hastane mortalite (HM) oranlarının anlamlı şekilde farklı olduğu belirlendi (P<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4: Injury Surgery Time ve Mortalite oranları

Injury-SurgeryTime (IST)	< 2 saat	>2 saat
Olgular	225	368
Hastane Öncesi Mortalite (HÖM)	14	44
Hastane Mortalitesi (HM)	17	48
Toplam Mortalite TM)	31	92
Mortalite Oranı (MO) (%)	%13.7	% 25

Olgular, Injury-surgery time, projektıl ve hızlı mayi infüzyonu etkenlerine göre ayrıldığında en yüksek mortalite oranının, ilk yardım uygulanamayan ve tahliye süresi 2 saat ve üstünde olan HVB yaralanmalarında olduğu görüldü (P=0.003) (Tablo 5).

Tablo 5: Çatışma alanında hızlı mayi infüzyonu uygulanan ve uygulanmayan, IST 2 saatten kısa ve uzun, HVB, LVB ve şarapnel yaralanmalarında mortalite oranları

	HVB		Şarapnel		LVB	
FFA	var	yok	var	yok	var	yok
IST < 2 h						
Olgular	3	7	68	21	29	7
HÖM	4 (% 5.4)	6 (% 8.8)	1 (% 4.7)	2 (% 6.9)	1	-
HM	5 (% 6.9)	8 (%11.7)	1 (%4.7)	1 (%3.4)	1	1
TM	9(%12.3)	14(%20.5)	2 (%9.5)	3 (%10.3)	2 (% 7.4)	1 (%14)
IST>2 h						
Olgular	157	128	35	38	8	2
HÖM	16(%10.2)	21(%16.4)	2 (% 5.7)	4 (%10.5)	-	1
HM	19(%12.1)	23(%17.9)	2 (% 5.7)	3 (% 7.9)	1	-
TM	35(%22.3)	44(%34.3)	4(%11.4)	7 (%18.4)	1(%12.5)	1(%50)

Karaciğer üzerinde yaralanan bölgenin anatomik özelliğine göre (Sağ, sol ve bilobar yaralanmalar) ayrıldığında; bilobar ve sağ lob yaralanmalarında mortalite oranlarının özellikle yüksek hızlı mermilerde anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi. (Yüksek hızlı mermiler için P<0.001 Şarapnel için P=0.045 düşük hızlı mermi için P>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Sağ, sol ve bilobarhepatik yaralanmalarda mortalite oranları;

	HVB			Şarapnel			LVB		
	Sağ	Sol	Bilobar	Sağ	Sol	Bilobar	Sağ	Sol	Bilobar
Olgular	233	125	68	53	38	32	22	13	9
Mortalite	57	16	29	6	2	8	2	1	2
Mortalite oranı(%)	24.4	12.8	42.6	11.3	5.2	25	9	7.6	22.2

AAST Karaciğer yaralanma sınıflamasına göre karaciğerdeki hasarlanma derecesinin; şarapnel ve LVB yaralanmalarında en sık Grade II (% 34.1 ve % 36.3) ve III (% 38.2 ve % 38.6) yaralanma; HVB yaralanmalarında ise en sık Grade III (% 37.5), Grade IV (% 24.4) ve Grade V (% 23.2) olduğu ve mortalite oranlarının bütün silahlar için Grade IV ve V yaralanmalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlendi. (Yüksek hızlı mermi ve şarapnel için Grade IV ve V yaralanmada P<0.001 Düşük hızlı mermi için Grade V yaralanmada P=0.045) (Tablo 7).

Tablo 7: HVB, şarapnel ve LVB yaralanmada karaciğerdeki hasarlanma dereceleri ve mortalite oranları

Yaralanma şiddeti	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
HVB	22 (%5.1)	41 (%9.6)	160 (%37.5)	104 (%24.4)	99 (%23.2)
Mortalite	-	2 (%4.8)	11 (%6.8)	24 (%23.7)	65 (%65.5)
Şarapnel	14 (%11.3)	42 (%34.1)	47 (%38.2)	6 (%4.8)	14 (%11.2)
Mortalite	-	1 (%2.3)	3 (%6.3)	3 (%50)	9 (%64.2)
LVB	-	5 (%11.3)	16 (%36.1)	17 (%38.6)	6 (%13.6)
Mortalite	-	-	1 (%5.8)	-	4 (%66.6)

593 karaciğer yaralanma olgusundan toplam 123 (% 20.7) olgu kaybedildi. Ölümün yaklaşık yarısının (58 olgu) çatışma alanında veya geriye tahliye sırasında aktif kanama ve şok, diğer yarısının ise (65 olgu) genellikle şok veya koagülopati+ asidozis+ hipotermi nedeniyle olduğu görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Karaciğer yaralanmalarında mortalite nedenleri

Grade	I	II	III	IV	V	TOPLAM
Vakalar	41	99	224	110	119	593
Mortalite	-	3	15	27	78	123 (%20.7)

Hastane Öncesi Mortalite

Aktif kanama ve şok	-	-	3 (%1.3)	10 (% 9)	45 (%37.8)	58 (% 9.8)
---------------------	---	---	----------	----------	------------	------------

Hastane Mortalitesi

Şok/ koagülopati +Asidoz+ hipotermi	-	-	5 (%2.2)	10(% 9)	21 (%17.6)	36(% 6.0)
Rektürren kanama	-	-	4 (%1.8)	5 (% 4.5)	7(% 5.9)	16 (% 2.7)
Karaciğer komplikasyonları	-	-	1	2	4 (%3.3)	7(% 1.2)
Diğer komplikasyonlar	-	2	2	-	2	6 (% 1.0)

Tartışma

Künt ve penetran karaciğer yaralanmaları farklı özellikler gösterirler. Künt karaciğer yaralanmalarında oluşan yaralanmanın derecesi, sıklıkla travmanın ve karaciğeri etkileyen kompresyon, akselerasyon ve deselerasyon kuvvetlerinin şiddetine bağlı olarak artış gösterir (7). Orta dereceli travmalarda genellikle Grade I, II yaralanmalar görülürken, şiddetli travmalarda ciddi parankimallaserasyon veya intraparakimal hematoma, çok şiddetli travmalarda vasküleravülsiyon gelişebilir (7,8,9,10). Penetran yaralanmalarda ise etki mekanizmasının kalıcı ve geçici kavite sonucu gelişen laserasyon olması nedeniyle subkapsüler veya intraparakimal hematoma ve vasküleravülsiyon genellikle beklenmez. Olgularımızda 593 penetran yaralanma içinde sadece 3 şarapnel yaralanmasında intraparakimal genişlemeyen hematoma belirlenmiş ve hepatikavülsiyona (Grade VI) hiç rastlanmamıştır.

Ateşli silahlara bağlı penetran karaciğer travmalarında oluşan yaralanmanın derecesini değiştiren faktörlerden biri yaralanan bölgenin anatomik özelliğidir (11,12). Düşük hızlı bir mermi veya şarapnel karaciğer üzerinde minör (Grade I,II) yaralanma oluştururken, peri hepatik büyük bir damara (inferior vena cava, vena hepatica veya vena porta) isabet ederse yaralanma derecesinin Grade V'e yükselmesine neden olabilir. Çalışma grubu içinde 14 şarapnel ve 6 LVB yaralanmasında inferior vena cava ve vena porta yaralanması görülmüş ve bu olguların 13 tanesi kaybedilmiştir. Oysa bu 13 yaralanmanın 9'unda karaciğer parankim dokusu üzerinde minör yaralanmaların (Grade I, II,III) olduğu belirlenmiştir (Tablo 7). Bu durum mortaliteyi direk olarak etkileyen bir şans faktörü olarak değerlendirilebilir.

Yumuşak dokularda oluşan tahribatı değiştiren ikinci etken ise yaralamaya neden olan projektıl faktörüdür (11,12,13,14). Yumuşak dokulara giren her mermi kendi kitlesi ile dokuları yırtarak kalıcı kavite oluştururken, mermiden dokuya, özellikle merminin takla hareketi ile artış gösteren bir enerji transferi oluşur (11,12,13,14). Transfer edilen bu enerji dokulara çok büyük oranda basınç dalgaları olarak yansır ve güçlü dalgalara bağlı olarak, mermi yolu merkez olmak üzere milisaniyeler içinde gelişen ve kapanan pulsatil geçici kavite meydana gelir (11,12,13,14). Oluşan kavitenin boyutlarını mermi ve dokuya ait özellikler belirler. Düşük hızlı mermiler yumuşak dokular içinde birkaç cm ile sınırlı küçük kavite oluştururken yüksek hızlı piyade tüfeği mermilerinde, girişten 10-12 cm sonra başlayan kavite formasyonu 12-15 cm genişliğe ulaşır (11,12,13,14). Elastik kas dokusunda açılan kavite geride yırtıklar bırakarak kapanır. Oysa karaciğer dokusunun frajil ve kırılgan yapısı nedeniyle geçici kavite, kalıcı kavite halini alır (11,12). Olgularımızda geçici kavite etkisi küçük şarapnel ve tabanca yaralanmalarında, % 83.6 ve % 86.2 oranında minör, % 14 ve % 16 oranında majör yaralanmaya yol açarak sırasıyla % 13 ile % 11.3 genel mortalite oranı görülmüştür.

Piyade tüfeği yaralanmalarında ise majör yaralanma oranının % 48'e ve genel mortalite oranlarının % 23.9'a yükseldiği belirlenmiştir (Tablo 2 ve 7).

Mermilerin geçici kavite etkisi; karaciğer kitlesinin % 70'ni oluşturan sağ lob ve daha uzun mermi yolu oluşturması nedeniyle bilobar yaralanmalarda daha belirgin görülür (11,12). Ek olarak daha büyük karaciğer kitlesinin ve intrahepatikvasküler yapıların yaralanması sonucu kanamanın sıklıkla daha çok görülmesi ve cerrahi tekniğin daha zor olması nedeniyle sağ lob ve bilobar yaralanmalarda mortalitenin daha çok olması beklenir. Olgularımızda özellikle belirgin geçici kavite etkisine sahip yüksek hızlı mermi yaralanmalarında mortalite oranları sağ lob ve bilobar yaralanmalarda anlamlı olarak artmış, HVB'ye bağlı bilobar yaralanmalarda ise bu oran (% 42.6) en yüksek değere çıkmıştır (Tablo 6).

Karaciğer yaralanmalarında en önemli ölüm nedeni aktif kanamadır ve uygulanacak en iyi tedavi kanamanın durdurulması ve kaybedilen volümün en kısa sürede yerine konulmasıdır (15,16,17,18). Künt ve bazı penetran karaciğer yaralanmalarında, durumu stabil, seçilmiş olguların ileri yaşam desteği gelişmiş hastanelerde, nonoperatif olarak izlenmesi, günümüzde sıklığı hızla artan tedavi yöntemi olarak görülmektedir (16,17,18,19,20). Olgularımızda bu yöntem kullanılmamış ve tamamına laparotomi uygulanmıştır. Yöntem ne olursa olsun yaralıya etkili ilk yardım yapılarak, en kısa süre içinde hastaneye ulaştırılması esastır. Olgularımızda sivil LVB yaralanmaları hariç, HVB ve şarapnel yaralanmalarının çok büyük oranda gece karanlığında ve dağlık arazide çıkan silahlı çatışmalarda görülmesi nedeniyle sağlık personeli erken dönemde yaralıların ancak yarısına sahada etkili ilk yardım uygulayabilmiş (>1000 cc/h sıvı replasmanı ve diğer destek tedavileri) ve bunun mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı (% 26.1'den % 16.9'a) belirlenmiştir. Sivil yaralanmalarda etkili ilk yardım oranı % 79.5 olmuş ve mortalite oranı bu olgularda % 22'den % 8.5'a inmiştir (Tablo 3).

Askeri çatışma koşullarının, sivil yaralanmalardan ayrıldığı zorluklarından diğer birisi de yaralının olay bölgesinden geriye alınarak kısa süre içinde hastaneye tahliye edilmesidir. Çalışmamızda bu süre limiti 2 saat olarak belirlenmiş ve injurysurgery time 2 saatten kısa ve uzun olgularda mortalite oranları genel olarak anlamlı derecede farklı olduğu (% 13.7 ve % 25), etkili ilk yardım yapılan ve yapılamayan gruplar arasında bu farkların daha da belirginleştiği görülmüştür (Tablo 4 ve 5). Çatışma alanında veya tahliye sırasında hayatını kaybeden olguların tümünde aktif kanama sonrası gelişen şok; hastanede ölen yaralılarda ise majör neden olarak irreversible şok ve koagulopati+asidoz+hipotermi belirlenmiştir (Tablo 8).

Ateşli silahlara bağlı penetranabdominal yaralanmalarda mortaliteyi etkileyen çok sayıda faktör tanımlanmıştır (1,2,3,18,19,20). Bu tanımlar genellikle sonuçlarını hastane kayıtlarından alan ve yaralının fizyolojik durumunu gösteren ve uygulanan tedaviyi açıklayan prospektif çalışmalardır. Çalışmamızın 20 yıl gibi geniş bir süreye yayılan çok merkezli retrospektif çalışma olması nedeniyle, sağlıklı olarak ancak prospektif çalışmalarda yapılabilecek skorlama ve cerrahi tedavi tekniği ve sonuçları çalışmamızda yer almamıştır. Buna karşın yaralı veya ölü bütün olgulara ait kayıtların tek merkezde toplanması ve çalışma içine otopsi kayıtlarının alınması nedeniyle hastane öncesi ve hastanelere ait gerçek mortalite oranlarını ve bunları etkileyen faktörleri etyopatogenez olarak ortaya koyması açısından önemli olabilir.

Çalışmamız sonucunda penetran karaciğer yaralanmalarında mortaliteyi etkileyen faktörler; a- Yaralamaya neden olan projekte (HVB yaralanmaları), b- Yaralanan bölge anatomik özelliği (Perihepatikvasküler, bilobar ve sağ lob yaralanmaları), c- Erken ve etkili tedavi olarak üç bölüm içinde değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Feliciano D.V., Jordan F.L., Mattox K.L., et al. Management of 1000 consecutive cases of hepatic trauma. Ann.Surg 1986; 204: 438-45
2. Defore WW Jr, Mattox KL, Jordan GL, et al. Management of 1590 consecutive cases liver trauma. Arch Surg 1976; 111(4): 493-7.
3. Marr JD, Krige JE, Terblanche J. Analysis of 153 gunshot wounds of the liver. Br J Surg. 2000 Aug; 87(8): 1030-34
4. J.Gao, D.Du, X.Zhao, G.Liu, J.Yang, S.Zhao, X.Lin. Liver trauma: experience in 348 cases. World.J.Surg 2003; Vol 27(6): 703-8.
5. D.D.Trunkey, G.T.Shires. Management of liver trauma in 811 consecutive patient. Ann.Surg 1974; Vol.179(5) May; 722-8
6. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GS et al. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision). J Trauma 1995; 38: 323-24
7. Kazez A, Özel ŞK, Bakal Ü. Laparotomi uygulanan karaciğer yaralanmalarının analizi: safra peritoniti ve ligamentum falfiforme faktörü. Çocuk Cerrahisi Dergisi 21(2): 82-85, 2007
8. H.A. Bismar, M.K. Alam, M.H. Al-Keely, S.M. Al Salamah, A.A. Outcome of non operative management of blunt liver trauma. Saudi Med.J. 2004; 25(3), Mar: 294-8
9. R.E. Delius, W. Frankel, A.G. Coran. A comparison between operative and non operative management of blunt injuries to the liver and spleen in adult and pediatric patients. Surgery 1989, Vol 106(5), October, 788-93
10. A.A. Meyer, R.A. Crass, R.C. Lim, R.B. Jeffrey, M.P. Federle, D.D. Trunkey. Selective nonoperative management of blunt liver injury using computed tomography. Arch Surg 1985, Vol. 120, May, 550-4.
11. E. Barach, M. Tomlanovich, R. Nowak. Ballistics: apathophysiologic examination of the wounding mechanisms of firearms: part I. J Trauma. 1986, Vol 26(3), March, 225-35.
12. J.J. Hollerman, M.L. Fackler, D.M. Coldwell, Y.B. Menachem. Gunshot wounds: 1. bullets, ballistics, and mechanism of injury. AJR. 1990, Vol. 155, October, 685-90.
13. Cooper GJ, Ryan JM. Interaction of penetrating missiles with tissues. Br J Surg 1990; 77: 606-10
14. Fackler ML, Malinowski JA. The wound profile. J Trauma 1986; 29(3): 1451-5
15. E.H. Carrillo, D.A. Spain, F.B. Miller, J.D. Richardson. Intrahepatic vascular clamping in complex hepatic vein injuries. J. Trauma. 1997, Vol 43(1), July, 131-3.
16. F.A. Moore, E.E. Moore, A. Seagraves. Nonresectional management of major hepatic trauma. Am. Jour. Surg. 1985, Vol 150, December, 725-9.
17. M.J. Hollands, J.M. Little. Non-operative management of blunt liver injuries. Br. J. Surg. 1991, Vol 78, August, 968-72.
18. D. Demetriades, D. Charalambides, M. Lakhoo, D. Pantanowitz. Gunshot wound of the abdomen: role of selective conservative management. Br. J. Surg. 1991, Vol. 78, February, 220-2
19. D.J.J. Muckart, A.T.O. Abdool-Carrim, B. King. Selective conservative management of abdominal gunshot wounds: a prospective study. Br. J. Surg. 1990, Vol. 77, June, 652-5.
20. J.W. Meredith, G. Evans, P.D. Kilgo, E. MacKenzie, T. Osler, G. McGwin, S. Cohn, T. Esposito, T. Gennarelli, M. Hawkins, C. Lucas, C. Mock, M. Rotondo, L. Rue. A comparison of the nine scoring algorithms in predicting mortality. J. Trauma. 2002, Vol 53(4), October, 621-9.

İntrakraniyal Kanama İle Başvuran Hemofili Olgusu: Hemofili Hastaları Sadece Faktör Eksikliğinden mi Kanar?

A Haemophilia Case With Intracranial Bleeding: Do Hemophilia Patients Bleed Only Because Of Factor Deficiency?

Öz

Hemofili hastalığında faktör replasman tedavisi ve hasta bakımındaki gelişmeler nedeniyle yaşam süresi beklentisi genel popülasyona yaklaşmıştır. Böylece, yaşlanma ile gelen ek sorunlar ve hastalıklar hemofili hastalarının da sorunu haline gelmiştir. 52 yaşındaki hemofili A tanılı hastamız, faktör VIII profilaksisi aldığı gün intrakraniyal kanama geçirmiştir. Hastaneye başvurduğunda hipertansif atak geçirdiği ortaya çıkmıştır. Yoğun faktör VIII replasmanı ve kan basıncı kontrolü ile nörolojik sekel kalmadan iyileşmiştir. Hemofili hastalarında intrakraniyal kanamaların sadece faktör eksikliğinden değil, eşlik eden hastalıklara bağlı da olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemofili, hipertansiyon, intrakraniyal kanama

Abstract

Life expectancy in haemophilia patients is almost equal to general population because of factor replacement therapy and development in patient management. Thus, additional problems and diseases that come with aging have become a problem for haemophilia patients. The 52-year-old patient with haemophilia A had intracranial bleeding on the day of prophylactic FVIII infusion. When he admitted to the hospital, he had a hypertensive attack. With the intense factor VIII replacement and blood pressure control, he improved without neurological sequelae. It should be kept in mind that intracranial haemorrhages in haemophilia patients may be due not only to lack of factor but also to concomitant diseases.

Keywords: Haemophilia, hypertension, intracranial bleeding

Giriş

Hemofili A ve B, X'e bağlı geçiş gösteren, hemofili A'da faktör VIII'in, B'de faktör IX'un eksik olduğu hastalıklardır. Faktör seviyelerine göre plazma düzeyi <%1 ise ağır, %1-4 arasında ise orta, >%5 ise hafif hemofili olarak sınıflandırılır. Faktör replasman tedavileri hastalığın ağırlığına ve kanama sıklığına göre şekillendirilir ve iki şekilde olur: Kanadıkça tedavi ve profilaksi tedavisi (1). İntrakraniyal kanama (İKK), hemofili hastalarının karşılabileceği en önemli sorunlardan biridir ve mortalite %20'lere ulaşabilmektedir. Hemofili hastalarında İKK'nin iki yaş grubunda daha sık olduğu gözlenir: ≤2 yaş ve ≥60 yaş. ≤2 grubundaki kanamaların nedeni doğum sırasında yaşanan komplikasyonlar ve profilaksi tedavisi almamaktır. Erişkin hemofililerin İKK nedenleri, yaşlanmanın da etkisi ile daha çeşitlidir (2). Biz, profilaksi tedavisi aldığı gün İKK geçiren erişkin bir hemofili A hastasını sunduk.

Hastadan vaka bildirimi için sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Eren ARSLAN DAVULCU*0000-0001-9262-2883

Hale BÜLBÜL*0000-0001-5333-8679

Zühal DEMİRCİ*0000-0001-7509-8020

Onur Anıl MUTLU 0000-0003-3146-2729**

Güray SAYDAM*0000-0001-8646-1673

Fahri ŞAHİN * 0000-0001-9315-8891

*Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı,

Yazışma Adresi: Eren ARSLAN DAVULCU

Ege Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi, Ege Üniversitesi

Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

E-mail: erenarslan85@yahoo.com

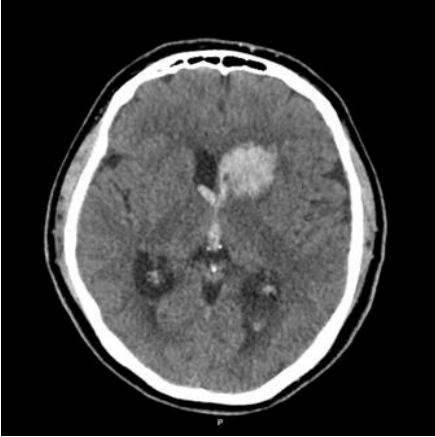
Geliş Tarihi:09/04/2019

Kabul Tarihi: 29/12/2020

Olgu Sunumu

52 yaşında erkek hasta, 5 yaşında iken ağır hemofili A tanısı almıştır. 18 yaşındayken faktör VIII profilaksisine başlanmıştır. Profilaksi uyumu iyi olan hastanın takibinde hemartroz açısından sol diz, sol ayak bileği ve bilateral dirsek hedef eklemleri olmuştur. Bu kanamaların olduğu durumlarda profilaksiye ek olarak daha yüksek doz faktör replasmanı yapılmıştır. Poliklinik kayıtlarımızda kan basıncı normal sınırlarda olmasına rağmen hastamız kendi ölçümlerinde bazen yüksek olduğunu ifade etmektedir. Şüpheli arteriyel hipertansiyon dışında bilinen başka bir komorbid hastalığı ve faktör VIII dışında düzenli kullandığı bir ilacı yoktur.

Rutin faktör profilaksisini aldığı bir gün, baş ağrısı, bilinç değişikliği nedeniyle hastanemiz acil servisine getirilen hastanın arteriyel tansiyonu 200/100 mmHg ölçüldü. Fizik muayenede hasta uyukluydu ve sözel uyarılarla uyanıyordu. Zaman oryantasyonu bozuk ancak koopereydi. Pupiller non-izokorik, ışık refleksi her iki gözde pozitif, her iki gözde dışa bakış kısıtlıydı. Sağ alt ve üst ekstremitelerde erken düşme görüldü ve serebellar testler pareziyesekonder sağda ılımlı bozuktur. Başvuru anında aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) 27.7 sn idi (normal aralık: 22.5-31.3 sn). Kraniyal bilgisayarlı tomografisinde sağ fronto-temporal bölgede ventriküler sisteme açılmış intraparaklimal hematom izlendi. Ayrıca bilateral lateral ventrikül anterior hornlarında, 3. ventrikül içerisinde, aquadukt boyunca, 4. ventrikül proksimal kesiminde de intraventriküler hemoraji alanları görüldü (Resim 1).



Resim 1: Başvuru anındaki kraniyal bilgisayarlı tomografitransvers kesiti

Arteriyel yapılar da anevrizmatik dilatasyon saptanmadı. Hedef faktör düzeyi %100 olacak şekilde rekombinant faktör VIII replasmanına hasta tetkiklere gönderilmeden önce hızla başlandı. Faktör tedavisine eş zamanlı olarak esmolol infüzyonundan sonra ikili antihipertansif tedavi (lisinopril+hidroklorotiyazid ve amlodipin) ve antiödem tedavi (mannitol ve furosemid) uygulandı. Faktör düzeyi 4 gün boyunca %100 tutulduktan sonra, kraniyal tomografi kontrolü ve klinik bulgulardaki iyileşme göz önünde bulundurularak %80 düzeyine azaltıldı.

3 gün sonra %60'a düşürülerek toplam 19 gün bu dozla devam edildi. 26 gün yüksek doz faktör tedavisi aldıktan sonra rutin 4500 ünite/hafta profilaksi tedavisine geçildi. Üçlü antihipertansif tedavi altında (lisinopril+hidroklorotiyazid, amlodipin, nebivolol) arteriyel tansiyonu regüledir. Nörolojik bulguları tama yakın düzelmiştir.

Tartışma

İKK tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. İnsidansının 25 olay/100.000 hasta yılı olduğu ve mortalitesinin 1 yıllık %55'e ulaşabildiği bildirilmektedir (3). Arteriyel hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Kadınlarda ve erkeklerde hipertansiyon insidansı yaşla artmaktadır.

Arteriyel hipertansiyon ve dolayısıyla inme önlenabilir hastalıklardır. Han ve ark.'nın 1646 kişiyle yaptığı bir araştırmada, hastaların %55.4'ünün tanı konmamış, %7'sinin tanı konmuş ancak tedavisiiz, %27.5'inin tedavi altında ancak hedef kan basıncına ulaşamamış arteriyel hipertansiyonu olduğu saptanmıştır. Hastaların sadece %7.7'sinin tansiyonu kontrol altındadır. Normotansif bireylerle karşılaştırıldığında, tanı konmamış hipertansiflerin 1.63 kat, tanıli ancak tedavisiiz hipertansiflerin 2.21 kat ve kontrolsüz hipertansiflerin 3.34 kat artmış inme riski vardır. Bu verilerle Çin'de, sadece hipertansiyonu kontrol altına alarak yıllık 250.000 inme vakasının önlenebileceği hesaplanmıştır (4).

Replasman tedavileri ve hasta bakımındaki iyileşme sayesinde son birkaç dekatta, hemofili hastalarının yaşam beklentisi süresi genel popülasyona yaklaşmıştır. Böylece yaşla gelen ek sorunlar ve komorbid hastalıklar, yaşanan hemofili bireylerin de sorunları haline gelmiştir. Ege Üniversitesi Erişkin Hemofili ve Tromboz Merkezi'nde yaptığımız araştırmada hipertansiyon %19 ile en sık eşlik eden hastalık olarak bulunmuştur (5). Bu nedenle hemofili bireylerin poliklinik kontrolleri tam fizik muayene içermeli ve yaşlarına uygun genel sağlık taramaları aksatılmamalıdır.

Erişkin hemofili hastalarında İKK için risk faktörleri hastalığın ağırlığı, profilaksi almama, inhibitör varlığı, eşlik eden insan immün yetmezlik virüsü ve hepatit C enfeksiyonları, ileri yaş, travma ve arteriyel hipertansiyondur (2). Ağır düzeyde faktör VIII eksikliği olan hastamızın profilaksi tedavisine uyumu tamdır ve kanama geçirdiği günün sabahında rutin olarak uyguladığı 1500 ü faktör VIII tedavisini almıştır. İnhibitör düzeyi negatiftir. Hastamızda faktör uygulamasından yaklaşık 3 saat sonra nörolojik semptomlar görülmeye başlanmıştır. Faktör VIII'in farmakokinetiği göz önünde bulundurulursa hastamızın İKK geçirdiği sırada plazma faktör VIII konsantrasyonu en az %40 düzeyindedir (1). Acil servise başvuru anında aPTZ değeri normaldir. Bu düzey başka herhangi bir sorunu bulunmayan bir bireyde kanama oluşturmayacak bir düzeydir. Ancak hastamızın bir süredir olan baş ağrısına ve aralıklı ölçümlerde fark ettiği kan basıncı yüksekliğine gereken önemi vermemesi plazma faktör VIII düzeyi yüksek olmasına rağmen İKK kanaması geçirmesine neden olmuştur.

Hemofili hastalarının yaşam beklentileri uzamıştır ve artık yaşlanma ile ilgili tüm sorunlar bu hastalarımız için de geçerlidir. Dolayısı ile hemofili ile ilgilenen tüm sağlık çalışanlarının ve branşların bu değişim konusunda farkındalığı yüksek olmalıdır.

Kaynaklar

- 1-Türk Hematoloji Derneği Hemofili Tanı ve Tedavi Kılavuzu, sürüm 1, Temmuz 2011.
- 2- Zanon E, PascaS. Intracranial haemorrhage in children and adults with haemophilia A and B: a literature review of the last 20 years. Blood Transfus 2019;4:1-7.
- 3-van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, ve ark. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2010;9:167-76.

- 4-Han TS, Wang HH, Wei L, ve ark. Impacts of undetected and inadequately treated hypertension on incident stroke in China. BMJ Open 2017;7(10):e016581.
- 5- Arslan Davulcu E, Demirci Z, Saydam G, Şahin F. Yaşlanan Hemofili Hastalarında Polifarmasi. Hemofili Vakaları Eğitim Sempozyumu, Şubat 2019, sözlü bildiri.

Penetran Travmaya Bağlı İzole Safra Kesesi Yaralanması: Bir Olgusu

Isolated Gallbladder Injury Due to Penetrating Trauma: A Case Report

Feyyaz GÜNGÖR *0000-0002-4066-6072
Fevzi CENGİZ* 0000-0002-1614-5568
Erdinç KAMER* 0000-0002-5084-5867
Turan ACAR* 0000-0003-4261-2673
Mustafa PEŞKERSOY* 0000-0002-7319-2686

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Feyyaz GÜNGÖR

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve
Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

E-mail: feyyaz.gngr@gmail.com

Öz

Giriş: Travma, dünya genelinde ölümlerin ve sakatlıkların önde gelen nedenidir. Travmatik izole safra kesesi perforasyonu nadir olarak görülmektedir.

Olgusu: Bu çalışmamızda penetran batın travması nedeniyle acil opere edilen ve izole safra kesesi yaralanması tespit edilen hastamızı literatür verileri ışığında sunmayı amaçladık.

Sonuç: İzole safra kesesi perforasyonunun insidansının düşük olması nedeniyle özellikle non-operatif tedavi kararı verilecek hastalarda akılda tutulması gereken bir patolojidir ve olgumuz bu yönüyle öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Operatif yönetim, penetran travma, safra kesesi yaralanması.

Abstract

Introduction: Trauma is the leading cause of death and disability world wide. Traumatic isolated gall bladder perforation is rare.

Case: In this study, we aimed to present our patient who was operated due to penetrating abdominal trauma and who had isolated gall bladder injury in the light of literature data.

Conclusion: Because of the low incidence of isolated gall bladder perforation, it is a pathology that should be kept in mind especially in patients who will be decided for non-operative treatment and our case is prominent in this aspect.

Key words: Gall bladder injury, operative management, penetrating trauma.

Giriş

Travma, dünya genelinde ölümlerin ve sakatlıkların önde gelen nedenidir. Safra kesesinin anatomik pozisyonu abdominal travmalarda korunmasını sağlar; yaralanması nadir olarak görülmektedir ve insidansı literatürde %2 olarak bildirilmektedir (1). Travmaya bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında tanıda gecikme yer almaktadır (2). Safra kesesi yaralanmasının spesifik bulgusu olmaması nedeniyle tanıda gecikmeler olabilir ve kesitsel görüntüleme tanıda vazgeçilmezdir. Bu çalışmamızda penetran batın travması nedeniyle acil opere edilen ve izole safra kesesi yaralanması tespit edilen hastamızı literatür verileri ışığında sunmayı amaçladık.

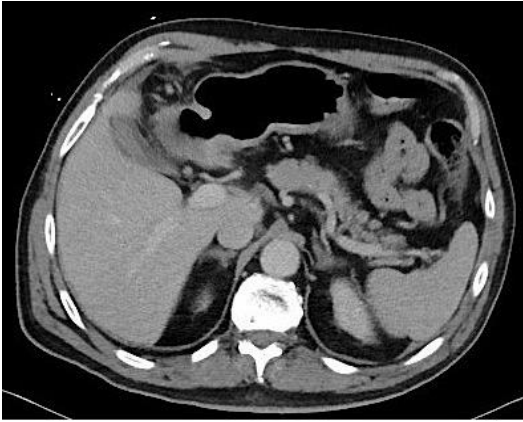
Olgusu

Acil servise delici kesici alet yaralanması nedeniyle başvuran 66 yaşında erkek hastanın başvurusunda tansiyon 120/75 mmHg, solunum sayısı 18/dk, nabız 95/dk ve oksijen saturasyonu %95'di.

Fizik muayenesinde sağ üst kadranda yaklaşık 2 cm çapında, orta hatta ksifoid kartilajın yaklaşık 2 cm altında omentumun evissere olduğu 2 cm'lik kesi tespit edildi. Karın muayenesinde peritonit bulguları yoktu. Yapılan ultrasonda perikolesistik mayi ve safra kesesinin kontrakte görünümde olduğu, tüm batin bilgisayarlı tomografisinde ise safra kesesinin deforme, kontrakte ve sıvama tarzında mayi tespit edildi. Safra kesesi perforasyonu şüphesi olması üzerine hasta ve hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alındıktan sonra acil operasyona alındı (Şekil 1a-1b). Göbek üstü median insizyon ile yapılan eksprolasyonda karaciğer yatakta ve parakolik alanda yaklaşık 100 cc safra olduğu ve safra kesesinin fundusundan perfore olduğu görüldü ve batin içinde başka patoloji tespit edilmedi. Hastaya kolesistektomi uygulandı. Hastanın postoperatif takiplerinde komplikasyon gelişmedi ve postoperatif 4. günde şifa ile taburcu oldu. Spesmenin histopatolojik incelemesi flegmanöz, hemorajik kolesistit şeklinde raporlandı.

Sonuç

Son yıllarda penetran travmalarda da nonoperatif tedavi yaygınlaşmaktadır. Safra kesesi perforasyonun görüntüleme yöntemlerinde bulguları spesifik değildir (3). Erken dönemde yapılan ultrasonografide perforasyonun saptanamaması yanlış tanı ve sonucunda ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilir. Safra kesesi perforasyonuna genellikle yandaş organ yaralanması nedeniyle yapılan eksprolasyon sırasında tanı konulur ve diğer organ yaralanmalarına eşlik eden safra kesesi yaralanma insidansı %0,5-8,6 arasında değişmektedir (4). Safra kesesi yaralanmaları üç ana kategoride sınıflandırılabilir: kontüzyon, lacerasyon/perforasyon ve tam avulsiyon (3). Safra kesesi yaralanmalarının tedavisinde çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur; bunlar nonoperatif gözlem, kolesistostomi ile drenaj ve kolesistektomidir. Son iki dekatta bildirilen vakalarda tedavi yöntemi olarak en sık kullanılan yöntemin kolesistektomi olduğu görülmektedir (4). İzole safra kesesi perforasyonunun insidansının düşük olması nedeniyle özellikle non-operatif tedavi kararı verilecek hastalarda akılda tutulması gereken bir patolojidir ve olgumuz bu yönüyle öne çıkmaktadır.



Şekil 1a-1b: Aksiyel bilgisayarlı tomografi görüntüleri

Referanslar

1. World Health Organization. Global burden of disease. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/ (Accessed on May 01, 2010).
2. [Teixeira PG, Inaba K, Salim A, et al. Prevention of morbidity at a mature trauma center. Arch Surg 2009; 144:536.](#)
3. Akay H O, Senturk S, Cigdem M K, Bayrak A H, Ozdemir E. Isolated traumatic gall bladder rupture: US findings and the role of repeat US in diagnosis. *Pediatr Radiol* 2008; 38:691–3
4. Ajlan AM, Alqahtani A, Kellow Z. Intracholecystic perforation in traumatic gall bladder perforation: a case report. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(3):4089. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181824d44.

Approach to Type 1 Choledochal Cysts: Case Series

Tip 1 Koledok Kistlerine Yaklaşım: Vaka Serisi

Öz

Amaç: Koledok kistleri, nadir görülen konjenital safra yolu anomalileridir. Bu çalışmada, Tip 1 koledok kisti olan dört erişkin hastanın klinik ve radyolojik bulgularını ve, bu hastalara uygulanan cerrahi tedavi yöntemlerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Olgu serisi: Hastaların üçü (% 75) kadındı ve yaş ortalaması 52,5 (aralık: 39-72) yıl idi. Tüm hastaların ortak şikayeti karın ağrısıydı. Değerlendirmeden sonra hastalara tip 1 koledok kisti tanısı konuldu. Sonrasında Roux-en-Y hepatojejunostomi yapıldı.

Sonuç: Tip 1 koledok kistlerinde uygun tedavi, primer eksizyon ve Roux-en-Y hepatojejunostomidir.

Anahtar Kelimeler: Koledok kistleri, Roux-en-Y hepatojejunostomi, tip 1.

Abstract

Objective: Common bile duct cysts are rare congenital bile duct anomalies. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the clinical and radiological findings of four adult patients with type 1 common bile duct cyst and, surgical procedures applied to them.

Case series: Three patients (75%) were female and the mean age was 52.5 (range: 39-72) years. Common complaint of all patients were abdominal pain. After the examination, the patients were diagnosed with type 1 common bile duct cyst. All patients underwent Roux-en-Y hepatojejunostomy.

Conclusion: Appropriate treatment of type 1 common bile duct cysts is primary excision and Roux-en-Y hepatojejunostomy.

Keywords: Common bile duct cysts, Roux-en-Y hepatojejunostomy, type 1.

Introduction

Common bile duct cysts are rare cystic dilatations of intrahepatic and/or extrahepatic biliary tracts. Its incidence is between 1:100000 and 1:150000 in Western countries, while it is more common in Asian countries (1). It is 3 to 8 times more common in women than men (2). Most patients are diagnosed during childhood. It is thought to be caused by the weakening of the bile duct wall and increase in intraductal pressure secondary to the biliary obstruction. Although ultrasonography (US) and abdominal computed tomography (CT) confirm the diagnosis, endoscopic ultrasonography (EUS), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) are necessary to display the biliary anatomy and to guide for the appropriate surgical plan. In this study, we aimed to retrospectively evaluate the clinical-radiological findings and surgical treatments of four adult patients with Type 1 common bile duct cyst.

Kürşat YEMEZ* 0000-0002-8875-1049

Nihan ACAR** 0000-0003-0720-3794

Turan ACAR** 0000-0003-4261-2673

Oğuzhan ÖZŞAY*** 0000-0001-6291-2652

Osman Nuri DİLEK **0000-0002-6313-3818

*General Surgeon, Samsun Training and Research Hospital,
Department of General Surgery

**İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and
Research Hospital, Department of General Surgery

***General Surgeon, Samsun On Dokuz Mayıs University,
Department of General Surgery

The Corresponding Author: Turan ACAR

İKÇÜ Atatürk Training and Research Hospital,
Department of General Surgery, İzmir/ TURKEY

E-mail: drturanacar1982@gmail.com

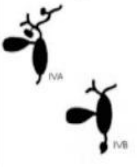
Geliş Tarihi: 06/12/2019

Kabul Tarihi: 03/01/2020

Materials and Methods

Four patients who had common bile duct cysts between January 2014 and January 2016 in our hospital, General Surgery Clinic were included in the study. Their files were retrospectively reviewed. Their clinicopathological and demographic characteristics such as age and gender were evaluated. Common bile duct cysts classified according to Todani classification (Figure 1) (3).

Figure 1: Todani’sclassification for common bile duct cysts.

I	Cyst limited to the extra-hepatic biliary tree IA - Saccular dilatation of distal choledochus IB - Saccular dilatation of common hepatic duct and choledochus IC - Fusiform dilatation of common hepatic duct and choledochus	
II	Supraduodenal choledochal diverticulum, normal gallbladder and common hepatic duct	
III	Choledochoceles: Intraduodenal diverticulum	
IV	Dilatation of intra and/or extra-hepatic ducts IV A - fusiform dilatation of extra-hepatic duct and intra-hepatic cysts IV B - multiple cysts of extra-hepatic biliary tree, without intra-hepatic alterations	
V	Multiple intra-hepatic cysts, without extra-hepatic alterations When associated with hepatic fibrosis, is named Caroli's Disease	

Case Series

Demographics, clinicopathologic features, diagnosis and treatment methods of the patients are given in Table 1.

Table 1: Demographic, clinicopathologic features, diagnosis and treatment methods of the patients

Features	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Gender	Male	Female	Female	Female
Age (Year)	72	39	45	54
Complaint	AP	AP, jaundice	AP, fever	AP
Bilirubin value (mg/dL)	0.8	4.2	0.9	0.7
Diagnostic method	EUS+ MRCP	EUS+ ERCP	EUS+ ERCP	EUS
Type	1C	1B	1A	1A
Operation	Cyst excision + HJ	Cyst excision + HJ	Cyst excision + HJ	Cyst excision + HJ
Morbidity	-	Anastomotic leakage	-	-
Mortality	-	-	-	-
Follow-up (Month)	18	19	36	34

AP: Abdominal pain, HJ: Hepaticojejunostomy

Three patients (75%) were female and the mean age was 52.5 (range: 39-72) years. All patients complained from persistent abdominal pain. In addition, there were jaundice (25%) and fever (25%). Physical examination revealed abdominal tenderness in all patients. One patient had elevated levels of bilirubin (normal range: 0.3–1.0 mg/dL). Bilirubin levels of remaining three patients and other laboratory parameters of all patients were normal. Abdominal US was performed in all patients as an initial imaging test. Ultrasonography showed hydropic bile duct and dilatation of biliary tract in all patients. Endoscopic Ultrasonography (was performed in all patients for diagnosis (Figure 2). Besides ERCP was performed (Figure 3) in two patients and MRCP in one patient (Figure 4). After that, all of patients underwent cyst excision and hepaticojejunostomy (HJ). The postoperative course of patients was uneventful. But one patient developed postoperative leakage and we didn’t make any additional initiative. During the mean 27 months (range: 18- 36) of follow-up, no complications developed.

Figure 2: Endoscopic Ultrasonography for type 1B common bile duct cysts.

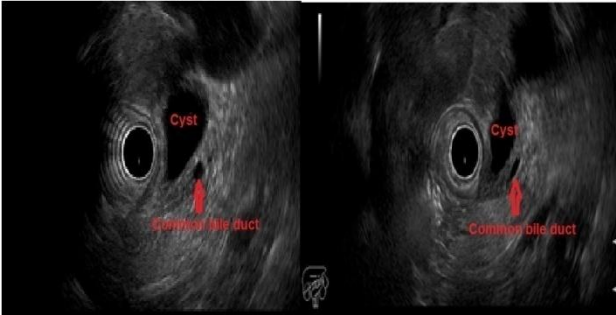


Figure 3: Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography for type 1C common bile duct cysts.



Figure 4: Magnetic Resonance Cholangiopancreatography for type 1C common bile duct cysts.

Informed consent was obtained from all patients. Consents for scientific studies were also obtained.

Discussion

Common bile duct cysts are divided into five main types according to a classification described by Todani et al. in 1977 (3). Type 1 is the most common of these types. Patients mostly present with the complaints of abdominal pain, jaundice and abdominal mass. Intermittent jaundice is an important symptom and is generally combined with right upper quadrant and/or reflecting back pain (4). Our patients were all diagnosed with Type 1 disease and their mutual complaint was abdominal pain. Moreover, one of the patients had jaundice and another one had fever.

Common bile duct cysts may cause complications such as cholecystitis, intrahepatic abscess, cirrhosis and cholangiocarcinoma (5). Risk of developing cholangiocarcinoma is 15% and complete excision is required when it is diagnosed.

The treatment of common bile duct cysts is surgical and accurate determination of the size and site of the cysts before the surgical treatment is extremely important (6). The ideal treatment for type 1-2-4 is stated as extrahepatic duct resection and HJ (7). End-to-end anastomosis are the other surgical options which have conflicting results about its success. However, tension would occur in the anastomosis line and stenosis may develop in up to 80% during the long-term follow-up. While sphincterotomy is enough for type 3, hepatectomy-segmentectomy may be required for type 5 (6, 7). All of our patients had early diagnosis, cyst excision and HJ were performed to all.

Patients with extensive involvement should be assessed carefully due to the risk for development of liver failure, biliary cirrhosis and portal hypertension. In this case, liver transplantation is a necessity (8, 9).

After the excision of biliary tract cysts, during the long term follow-up, complications such as late cholangitis, jaundice and biliary stones may occur after Roux-en- Y HJ and it is suggested that the stricture of the anastomosis is responsible for these complications (10). Follow-up of these patients is mandatory due to the subclinical cholangitis episodes and long term malignancy risk. During the follow-up for our cases, complications due to the stricture were not observed. Anastomotic leakage developed in only one patient in the early term. In our opinion, it will be more accurate to evaluate these complications after getting the duration of follow-up and number of the cases increased.

Conclusion

In type 1 common bile duct cysts, primary excision and Roux-en-Y HJ are suitable treatment options. Because of the risk of subclinical cholangitis episodes and late onset malignancy, patients should be monitored closely and regularly.

References

1. Congo K, Lopes MF, Oliveira PH, Matos H, Basso S, Reis A. Outcomes of choledochal cysts with or without intrahepatic involvement in children after extrahepatic cyst excision and Roux-en-Y hepaticojejunostomy. *Ann Hepatol* 2012;11:536-43.
2. Atkinson HD, Fischer CP, de Jong CHC, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. Choledochal cysts in adults and their complications. *HPB (Oxford)*. 2003;5:105-10.
3. Goya C, Arslan MS, Yavuz A, Hamidi C, Kaday S, Okur MH, et al. A Rare Anomaly of Biliary System: MRCP Evidence of a Cystic Duct Cyst. *Case Rep Radiol*. 2014;2014:291071.
4. Koch B, Riemann JF, Lutz H, Rödl W, Düring A, Mahlstedt J. Interdisciplinary diagnosis of choledochus cysts. *Dtsch Med Wochenschr*. 1983;108:1591-6.
5. Ong J, Campbell W, Taylor MA. Metastatic cholangiocarcinoma following choledochal cyst excision: an unusual cause of abdominal pain in a 35-year-old female. *Ulster Med J* 2013;82:21-2.
6. Fei Fan F, Xu D.P, Xiong Z.X, LiH J, Xin H.B, Zhao H, et al. Clinical significance of intrapancreatic choledochal cyst excision in surgical management of type I choledochal cyst. *J Int Med Res*. 2018;46:1221–9.
- 7-Wang S.E, Chen S.C, Shyr B.U, Shyr Y.M. Robotic assisted excision of type I choledochal cyst with Roux-en-y hepaticojejunostomy reconstruction. *Hepatobiliary SurgNutr*. 2017;6:397-400.
8. Kawarada Y, Das BC, Tabata M, Isaji S. Surgical treatment of type IV choledochal cysts. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;23:529-32.
9. Khandelwal C, Anand U, Kumar B, Priyadarshi RN. Diagnosis and Management of Choledochal Cysts. *Indian J Surg*2012;74:401-6.
10. Stringer MD. Wide hilar hepatico-jejunostomy: The optimum method of reconstruction after choledocal cyst excision. *PediatrSurgInt*2007;23:529-32.

Tanısı Gecikmiş Bir Granülatöz Polianjitis Olgusu

A Case of Delayed Diagnosis of Granulomatous Polyangiitis

D. İlgül BİLGİN* 0000-0001-8319-1815

Kıymet Handan KELEKÇİ* 0000- 0002-3987- 5627

Ali KARAKUZU* 0000-0002-9962-9137

Fahri GÖKHAN* 0000-0003-0133-6748

Hediye EKER* 0000-0002-3857-0848

Aydın ŞAHİN**0000-0001-7550-8413

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: D. İlgül BİLGİN

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir

Geliş Tarihi:24/02/2020

Kabul Tarihi:06/03/2020

Öz

Granülatöz polianjitis(GPA), eski adıyla Wegener granülatozu, birçok organdaki küçük ve orta boy damarları tutan ama en sık olarak üst ve alt solunum yolları ve böbrekleri etkileyen çok nadir bir sistemik vaskülitir. Deri ve eklemler sıklıkla tutulabilir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik, terleme, myalji, artralji gibi nonspesifik sistemik semptomlar ya da organa özgü semptomlar başlangıç yakınması olabilir. Üst solunum yollarında inflamasyon, anormal akciğer grafisi, anormal idrar sedimenti ve biyopside granülatöz inflamasyon varlığı GPA tanısında yardımcıdır. Palpabl purpura, dijital enfarktler, kutanöz ülserasyon gibi sık rastlanan vaskülit bulguları dışında vezikül, papül, subkutan nodül, pyoderma gangrenozum gibi deri bulguları da görülebilir. On yıldır üst solunum yolu tutulumuna ait semptomları ve son iki aydır multipl deri ülserleri olan, tanısı geç konan GPA'lı hastayı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Granülatöz polianjitis, Wegener granülatozu, Vaskülit

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly Wegener's granulomatosis, is an extremely rare systemic vasculitis that affects small-and-medium sized vessels in many organs but most commonly affects the upper and lower respiratory tract and kidneys. Skin and joints can be frequently involved. Nonspecific systemic symptoms such as fever, weight loss, weakness, sweating, myalgia, arthralgia or organ-specific symptoms may be the initial complaint. Inflammation in the upper respiratory tract, abnormal chest radiography, abnormal urine sediment and presence of granulomatous inflammation on biopsy can aid in diagnosis of GPA. Apart from common vasculitis findings such as palpable purpura, digital infarcts, cutaneous ulceration, skin findings such as vesicle, papule, subcutaneous nodule, pyoderma gangrenosum can also be seen. We present a lately diagnosed case of GPA; having the symptoms of upper respiratory tract involvement for ten years and multiple skin ulcers for the last two months.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Vasculitis

Giriş

Granülatöz polianjitis; üst ve alt solunum yolları ile böbrek tutulumu başta olmak üzere, vücutta herhangi bir organı etkileyebilen orta ve küçük çaplı damarları tutan bir vaskülit formudur. Hastalığın yıllık insidansı milyonda 5-10 olup, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Üst solunum yollarından sonra en sık tutulan organ akciğerlerdir (1). Böbrekler, deri, periferik ve santral sinir sistemi, göz, kalp ve gastrointestinal sistem de tutulabilir (2). ANCA (Anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ile ilişkili otoimmün mekanizmaların aracılık ettiği hastalığın tam nedeni bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin neden olduğu ileri sürülmektedir.

Burada *Staphylococcus aureus* (S.aureus) taşıyıcılığının da hastalığın nükslerinde etkili olduğu saptanmıştır. Hastalığın patofizyolojisini yansıtan granülom yapıları ile küçük ve orta çaplı damar vaskülitisi önemli patolojik bulgularıdır (3).

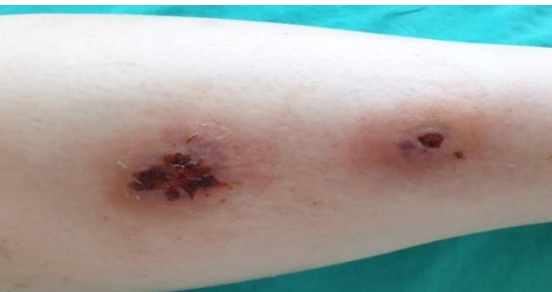
Granülatöz polianjitis tanısında, 1990 yılında “Amerikan Romatoloji Derneği” tarafından belirlenen ölçütler kullanılmaktadır:

1.Anormal idrar sedimenti (eritrosit silindirler veya büyük büyütmede her alanda >5 eritrosit), 2.Nazal akıntı ve oral ülser, 3.Anormal göğüs grafisi (nodüller, kaviterler veya sabit infiltratlar) ve 4.Biyopside granülatöz inflamasyon. Bu dört ölçütten en az iki tanesinin bulunması ile tanı konabilmektedir. ANCA pozitifliği de tanıyı destekleyen ve tedavinin takibinde gereken immünolojik bir belirteçtir (1,2). Sınırlı/lokalize ve sistemik/diffüz form olarak iki tipi tanımlanmıştır. Lokalize tip daha çok gençlerde ve kadınlarda görülüp, daha iyi prognoza sahip tiptir. Deri bulguları sınırlı tip ile ilişkili olabilmektedir. Sistemik tipi fulminan başlayabilir veya progresyon göstererek şiddetli forma dönüşebilir (1).

Böbrek tutulumunun olması hayatı tehdit eden ve prognozu belirleyen önemli faktörlerdendir(2). Hastalığın erken dönemde tanısı ve tedavisi hastalığın ilerlemesini önleyebilmekte ve sağkalım süresini uzatabilmektedir.

Olgu

38 yaşındaki kadın hasta; deride sert şişlikler olarak başlayıp sonra açılıp ülserleşen akıntılı deri lezyonları yakınması ile başvurdu. Hasta hikâyesinde iki aydır olan deri şikâyetlerinin yanında, on yıldır spontan burun kanaması, tat alma bozukluğu, işitme güçlüğü olduğunu tanımladı. Hasta burun tıkanıklığı ve kulak akıntıları nedeniyle kronik otitis media, kronik sinüzit, nazal septum perforasyonu, subepiglottik stenoz tanıları almıştı. 15 yıl önce de hastanın sol ayak bileğindeki şişlik nedeni ile “reaktif artrit” tanısı alarak 7 yıl metoreksat ve metilprednisolon tedavisi kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; gövde ve ekstremitelerde deriye ağzlaşan, zimba deliği benzeri keskin sınırlı, etrafı eritemli, ağrılı, pürülan akıntılı multipl ülsere lezyonlar saptandı (Resim 1 ve Resim 2).

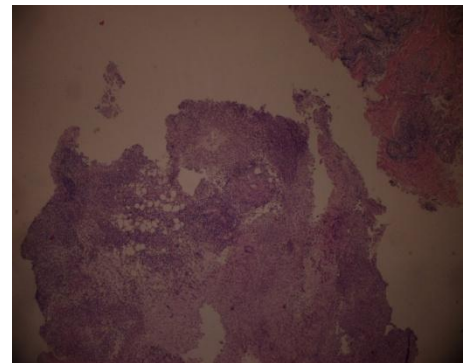


Resim 1. Sol bacak anteriorunda nekrotik ülserler



Resim 2 . Vücutta yaygın zimba deliği görünümü keskin sınırlı derin ülserler

Hastada lenfadenopati saptanmadı. Kulak burun boğaz kliniği tarafından da nazal septum perforasyonu ve işitme kaybı olduğu doğrulandı. Hastanın rutin biyokimya, tam kan ve idrar tetkikleri sedimentasyon (40 mm/saat), CRP (28,73 mg/L) yüksekliği, lökositoz (13.100/mm³) ve anemi (Hb: 10,4 g/dl) dışında normaldi. Kompleman (C3 -C4) seviyeleri normal olan hastada, antikorlardan c-ANCA (PR3 ANCA) pozitif (> 1/10), p-ANCA (MPO ANCA) negatif olarak raporlandı. Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorlar, ANA ve ENA negatif bulundu. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı akciğer tomografisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte toplam 3 adet, en büyüğü 18 mm çapında kaviter nodüller, sol alt lob posterior segmentte de 7mm çapında kavitasyon göstermeyen nodül saptandı. Bronkoskopide alınan sıvıdan üreme olmadı. Sol bacadaki deri ülserinden alınan punch biyopside, küçük çaplı damarlarda fibrinoid nekroz, lenfosit, plazma hücreleri, eozinofiller ve arada dev hücreler içeren inflamasyon ile uyumlu değişiklikler saptanarak ‘granülatöz vaskülit’ olarak değerlendirildi (Resim 3).



Resim 3. Küçük çaplı damarlarda fibrinoid nekroz, lenfosit, plazma hücreleri, eozinofiller, dev hücrelerden oluşan inflamasyon (HEX20).

Hastanın ülsera derisinden alınan doku örneğinde, ARB negatif olup mikobakteri kültüründe üreme olmadı. Böbrek tutulumu saptanmayan hastaya klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular ile 'granümatöz polianjitis' tanısı kondu. Sistemik kortikosteroid, trimetoprim-sulfametoksazol ve azatiyoprin tedavisi başlanan hastada, tat alma, iştirme ve koku alma fonksiyonları hızla düzelme gösterdi. Deri lezyonlarında da gerileme kaydedildi. Ancak takiplerinde akciğer lezyonlarının progresyon göstermesi üzerine 2 doz 1gr rituksimab tedavisi başlandı. Azatiyoprin ve 30mg prednizolon tedavileriyle romatoloji ve dermatoloji klinikleri tarafından hasta takibe alındı. (Hastadan olgu sunumu yapılmasına ilişkin bilgilendirilmiş onam formu alındı).

Tartışma

Granümatöz polianjitis, 1937 yılında Friedrich Wegener tarafından tanımlanmıştır. GPA, birçok organda granümatöz inflamasyon, küçük ve orta çaplı damarların vaskülitile karakterize nadir görülen sistemik bir hastalıktır. Başlıca tutulum yerleri olan deri, solunum yolları ve böbreklerde hastalığın bulguları erken dönemde ortaya çıkmadığı zaman tanıda güçlüklerle karşılaşabilmektedir. Etiyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte GPA'de, S.aureus taşıyıcılığının hastalığı ve relapsları tetikleyebileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada, üç hastanın ikisinde relapsların S.aureus reinfeksiyonu ve c-ANCA yüksekliği ile birlikte olduğu saptanmıştır (3).

Hastaların %50'sinde görülen ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi genel semptomlar sık görülmekle birlikte nonspesifiktir. Burun, paranazal sinüsler ve kulaklar olguların %70-100'ünde tutulum görülen ve hastalıkta en sık etkilenen organlardır (1,3). İştirme kaybı, kanlı burun akıntısı, nazal ülserasyon, stenoz, sinüs inflamasyonu görülebilir. Olgumuz da on yılı aşkın süredir kronik otitis media, kronik sinüzit, iştirme kaybı, subepiglottik stenoz tanılarıyla tedavi edilmiştir.

Akciğerler %50-90 oranında tutulur. Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, akciğer nodülleri, interstisyel infiltratlar, kavitasyon gösteren akciğer lezyonları görülebilir (4). Olgumuzda zaman zaman nefes darlığı yakınması bulunuyordu ve önceki yıllarda akciğerlerde kaviter nodüller tespit edilmişti. Böbrek tutulumunda eritrosit silendirler, hematüri, piyüri, proteinüri görülmektedir. GPA'de böbreğin histopatolojik değerlendirilmesinde tipik olarak fokal nekrotizan glomerülonefrit saptanabilmektedir (1). Olgumuzda laboratuvar ve klinik olarak böbrek tutulumu düşünülmüdü.

GPA olgularında deri tutulumu %10-50 oranındadır. Papül, nodül, palpabl purpura, derin ülserasyon, subkütanöz nodül, pyoderma gangrenozum, jingivit, oral ve genital ülserasyonlar gibi farklı görünümlü lezyonlar ortaya çıkabilmektedir (2). Olgumuzda subkutan nodüller olarak başlayıp, ağrılı, pürülan akıntılı ve nekrotik ülserasyonlara dönüşen deri lezyonları görüldü.

Eklem tutulumuna bağlı özellikle artralji belirtileri gözlenebilmektedir.

Hastamız 15 yıl önce 'reaktif artrit' tanısıyla tedavi edilmişti.

GPA'de göz tutulumu %14-60 oranında olup genellikle nekrotizan nodüler episklerit, korneal ülserasyon, retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkabilir (3). Nörolojik tutulum %30 olguda ortaya çıkar ve mononöritis multiplekse bağlı düşük el ve ayak semptomları bulunabilir. Nadiren kardiyak ve gastrointestinal bulgular da saptanabilmektedir (3). Hastamızda göz, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal sistem tutulumuna ilişkin bulgular saptanmadı. GPA'nın karakteristik histopatolojik bulguları; fokal nekroz, fibrinoid dejenerasyon, nötrofiller ve histiyositlerle çevrelenmiş palizatlanmış granülom ve müküler tabakada lenfositik infiltrasyonun olduğu granümatöz vaskülitir(2). Hastamızın derisinin histopatolojik incelenmesinde küçük/orta boy damarlarda fibrinoid nekroz, lenfosit, plazma hücreleri ve arada dev hücreler içeren inflamatuvar infiltrasyon saptandı. Biyopsi sonucu granümatöz vaskülit olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanları(CRP, sedimentasyon), anemi ve lökositoz saptanabilmektedir. Hastaların %50'sinde romatoid faktör(RF), %95'inde ise c-ANCA pozitif bulunmaktadır. Hastamızın tetkiklerinde CRP, sedimentasyon yüksekliği, anemi ve lökositoz saptandı. RF negatif, c-ANCA pozitif sonuç verdi.

Granümatöz polianjitis; eozinofili ve astım ile şiddetli böbrek tutulumunun olmaması nedeniyle eozinofilik granümatöz polianjitisten, granülom olmasıyla mikroskopik polianjitisten, tipik histopatolojisiyle NK/T-hücreli lenfomadan, bakteri kültürlerinin negatif olmasıyla lupus vulgaris ve lepradan ayırt edilebilmektedir (5).

GPA tedavi edilmezse, iki yıl içinde %90'a varan oranda ölümcül seyredebilmektedir. Remisyon sağlansa da relapslar sıktır ve hastalığa hızlı tanı koyup erken tedaviye başlamak hayat kurtarıcı olabilmektedir. Sistemik kortikosteroid (1mg/kg/gün) ve ek olarak immunsupresif (siklofosamid, metotreksat, azatiyoprin) tedavi ile remisyonun sürdürülmesi önerilmektedir (2). Ek olarak S.aureus kolonizasyonunu ve nöksleri önlemek amacıyla trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlanabilmektedir (3).

Sonuç olarak; GPA'nın herhangi bir organda başlayıp nonspesifik bulgularla seyredebilmesi hastalığın teşhisini güçleştirmektedir. Tanı ve tedavide yaşanan gecikmeler, hastalığın ilerlemesine ve prognozunu kötüleşmesine neden olabilmektedir. Tedaviye dirençli üst ve alt solunum yolu semptomları ile karşılaşan olgularda GPA'nın akılda tutulması, hastalığın erken tanı almasını sağlayabilirken, deri lezyonları olan hastalarda diğer sistemlere ait hasta hikâyesinin dikkatli alınması ender görülen bu hastalıkta hayat kurtarıcı olabilir.

Kaynaklar

1. Gerçeker Türk B, Ürkmez A, Özden Sezgin A, Kandiloğlu G, Ceylan C. Oral ülserasyonu olan Wegener granümatozu olgusu. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2010;20(1):51-4.
2. Nasir N, Ali SA, Mehmood Riaz HM. Cutaneous ulcers as initial presentation of localized granulomatosis with polyangiitis: A case report and review of the literature. Case Rep Rheumatol 2015;2015: 517025.
3. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. Autoimmun Rev 2014;13(11):1121–5.
4. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). J Autoimmun 2014; (48-49):94-8.
5. [Hughes RG](#), [Drake-Lee A](#). Nasal manifestations of granulomatous disease. [Hosp Med](#) 2001 ;62(7):417-21.



EGE KL NİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

