

Medical Journal of

ISSN: 1305-9319

BAKIRKÖY

Tip Dergisi

Cilt / Volume 15

Sayı **3** Number

Eylül / September 2019



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY
DR. SADI KONUK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Bakirköy Tıp Dergisi Scopus, Embase, Ebsco Academic Search Complete, Index Copernicus, Directory of Open Access Journals, Summon Serial Solutions, Ulrich's Database, Open J-Gate, CINAHL, Infobase, ASI (Advanced Science Index), ISRA (International Society for Research Activity), Journalindex.net, Researchblb, Citefactor, JournaltoCs, Worldcat, HINARI, ScopeMed, Akademik Dizin, Index Scholar, TÜBİTAK Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini ve Türk Medline kapsamındadır. Medical Journal of Bakirköy is included in the Scopus, Embase, Ebsco Academic Search Complete, Index Copernicus, Directory of Open Access Journals, Summon Serial Solutions, Ulrich's Database, Open J-Gate, CINAHL, Infobase, ASI (Advanced Science Index), ISRA (International Society for Research Activity) Journalindex.net, Researchblb, Citefactor, JournaltoCs, Worldcat, HINARI, ScopeMed, Akademik Dizin, Index Scholar, TUTAK's Turkish Medical Index, Türkiye Citation Index and Türk Medline.

Yazı İşleri Müdürü

Doç. Dr. Esra Deniz Papatya Çakır
İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
edpapatya@yahoo.com.tr
0000-0003-4664-7435

Editör

Prof. Dr. Esra Şevketoğlu
İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Çocuk Yoğun Bakım Kliniği,
İstanbul, Türkiye
caglaes@yahoo.com
0000-0002-8330-2877

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. İtir Şirinoğlu Demiriz
İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
dritir@hotmail.com
0000-0001-7931-7104

Doç. Dr. Abdulmuttalip Şimşek
İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
0000-0001-8003-4654

Doç. Dr. Kıvanç Derya Peker
İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
kivancderya.peker@saglik.gov.tr

TANIMLAMA

Bakırköy Tıp Dergisi, 2005 yılında hakemli olarak yılda 4 sayı yayınlanan, hızlı ve düzenli yayın politikasını şiar edinmiş bir dergidir. Bakırköy Tıp Dergisi'nde tıbbın her dalı ile ilgili olabilecek deneysel, klinik bilimlere ait orijinal araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, editöre mektuplar, çeviriler ve tıp gündemini belirleyen güncel konulara ait yazılara yer verilir. Bakırköy Tıp Dergisi, ulusal ve uluslararası tüm tıbbi kurum ve kişilere ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

GENEL İLKELER

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmediği olmayan ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler Bakırköy Tıp Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir. Yayın kurulu, yazarların iznini alarak yazıda değişiklikler yapabilir. Editör ve dil editörü dil, imlâ ve kaynakların Index Medicus'ta geçtiği gibi yazılmasında ve benzer konularda tam yetkilidir. Eğer makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Gerekli izinlerin alınıp alınmadığından yazar(lar) sorumludur. Bilimsel toplantılarda sunulan özet bildiriler, makalede belirtilmesi koşulu ile kabul edilir. Editör, Bakırköy Tıp Dergisi'ne gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı en az iki hakemin değerlendirmesinden geçirtir, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir. Makale yayınlanmak üzere Bakırköy Tıp Dergisi'ne gönderildikten sonra yazarlardan hiçbiri, tüm yazarların yazılı izni olmadan yazar listesinden silinemez, ayrıca yeni bir isim yazar olarak eklenemez ve yazar sırası değiştirilemez. Yayına kabul edilmeyen makale, resim ve fotoğraflar eğer özel olarak yazarlar tarafından editöre sunum sayfasında geri istendiği belirtilmemiş ise yazarlara geri gönderilmez.

ETİK

Bilimsel Sorumluluk

Makalelerin bilimsel kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Tüm yazarların gönderilen makalede akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Bu bağlamda "yazar" yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına ve desenine, verilerin elde edilmesi, analizi ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının müsveddeleri ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Yazar olabilmenin diğer koşulları ise, makaledeki çalışmayı planlamak veya icra etmek ve / veya makaleyi yazmak veya revize etmektir. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süper vizyonu tek başlarına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilebilir. Çok merkezli çalışmalarda grubun tüm üyelerinin yukarıda belirtilen şartları karşılaması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını telif hakkı devri formunda imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler "teşekkür / bilgiler" kısmında sıralanmalıdır. Bunlara örnek olarak ise sadece teknik destek sağlayan, yazıya yardımcı olan ya da sadece genel bir destek sağlayan kişiler verilebilir. Finansal ve materyal destekleri de belirtilmelidir. Yazıya materyal olarak destek veren ancak yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan kişiler "klinik araştırmacılar" ya da "yardımcı araştırmacılar" gibi başlıklar altında toplanmalı ve bunların işlevleri ya da katılımları "bilimsel danışmanlık yaptı" "çalışma önerisini gözden geçirdi" "veri topladı" ya da "çalışma hastalarının bakımını üstlendi" gibi belirtilmelidir. Teşekkür (acknowledgement) kısmında belirtilecek bu bireylerden de yazılı izin alınması gerekir.

Etik Sorumluluk

Bakırköy Tıp Dergisi, 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin (<http://www.wma.net/policy/b3.htm>) etik standartlarına uymayı ilke edinmiş bir dergidir. Bakırköy Tıp Dergisi'nde yayınlanmak üzere gönderilen klinik deneylere katılan sağlıklı bireyler/ hastalarla ilgili olarak belirtilen komitenin etik standartlarına uyulduğunun mutlaka

YAZARLARA BİLGİ

belirtilmesi ve deneyin türüne göre gerekli olan yerel veya ulusal etik komitelerden alınan onay yazılarının yazı ile birlikte gönderilmesi ve ayrıca deneye katılan kişi/ hastalardan ve hastalar eğer temyiz kudretine sahip değilse hastaların vâsilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam (informed consent) alındığını belirten bir yazı ve tüm yazarlar tarafından imzalanmış bir belgenin editöre gönderilmesi gerekir. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin YÖNTEM(LER) bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan bilgilendirilmiş onam (informed consent) aldıklarını belirtmek zorundadırlar. Çalışmada "deney hayvanı" kullanılmış ise yazarlar, makalenin YÖNTEM(LER) bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadırlar. Hayvan deneyleri rapor edilirken yazarlar laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı ile ilgili kurumsal ve ulusal rehberlere uyup uymadıklarını yazılı olarak bildirmek zorundadırlar. Olgu sunumlarında da hastanın kimliğinin ortaya çıkıp, çıkmamasına bakılmaksızın hastalardan "bilgilendirilmiş onam" (informed consent) alınmalıdır. Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Bakırköy Tıp Dergisi, yayınladığı makalelerin konu ile ilgili en iyi etik ve bilimsel standartlarda olmasını, buna karşılık ticarî kaygılara dayanmaması şartını gözetmektedir. Editör ve yayıncı, reklâm amacı ile dergide yayınlanan ticarî ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticarî bağlantı veya çalışma için maddî destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticarî ürün, ilaç, ilaç firması v.b. ile ticarî hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır.

Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

Hastalardan izin alınmadan mahremiyet bozulamaz.

Hastaların ismi, isimlerinin baş harfleri ya da hastane numaraları gibi tanımlayıcı bilgiler, fotoğraflar ve soy ağacı bilgileri v.b. bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasi) yazılı aydınlatılmış onam vermedikçe basılmazlar. Özellikle olgu bildirimlerinde, çok gerekli olmadıkça hasta ile ilgili tanımlayıcı ayrıntılar çıkarılmalıdır. Örneğin, fotoğraflarda göz bölgesinin maskelenmesi kimliğin gizlenmesi için yeterli değildir. Eğer veriler kimliğin gizlenmesi için değiştirildiyse yazarlar bu değişikliklerin bilimsel anlamı etkilemediği konusunda güvence vermelidirler. Bilgilendirilmiş onam alındığı da makalede belirtilmelidir.

Editör, Yazar(lar) ve Hakemlerle İlişkiler

Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği, gözden geçirme sürecinin durumu, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseye paylaşmamalıdır. Editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kendileri için makalelerin kopyalarını çıkarmalarına izin verilmez ve editörün izni olmadan makaleleri başkasına veremezler. Hakemler gözden geçirmelerini bitirdikten sonra makalenin kopyalarını yok etmeli ya da editöre göndermelidirler. Dergimiz editörü de reddedilen ya da geri verilen makalelerin kopyalarını imha etmektedir. Hakemin, yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin gözden geçirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

DİL

Bakırköy Tıp Dergisi'nin dili Türkçe ve Amerikan İngilizcesidir.

YAZILARIN HAZIRLANMASI

Tüm makale ve doküman gönderimleri www.bakirkoytip.org sitesindeki "online makale girişi" bölümünden yapılır.

Başlık

Başlık sayfasında, yazarların adları, akademik unvanları ve yazılacak yazarın tam adres, telefon ve faks numaraları ve e-mail adresi mutlaka bulunmalıdır.

Özet ve Anahtar Sözcükler

Türkçe ve İngilizce yazılar: Başlık ve özet hem Türkçe hem de İngilizce olarak yer almalıdır. Özet ve başlıklar çevirileri ile uyum içinde olmalıdır. Türkçe ve İngilizce Olgu sunumlarında başlık ve özet hem Türkçe hem de İngilizce olarak yer almalıdır. Özet (Abstract): 500 kelimedenden daha uzun olmamalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç/Objective: yazının birincil ve asıl amacı; Yöntem(ler)/Method(s): veri kaynakları, çalışmanın iskeleti, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme / değerlendirmeler ve temel ölçümler; Bulgular/Results: ana bulgular; Sonuç(lar)/Conclusion(s): doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuçlar belirtilmelidir. Özet çalışmanın temeliyle ilgili bilgi vermeli ve çalışmanın amacını, temel prosedürleri (olguların ya da laboratuvar hayvanlarının seçimi, gözlemsel ve analitik yöntemler), ana bulguları (mümkünse özgül etki büyüklüklerini ve istatistiksel anlamlılıklarını vererek) ve temel çıkarımları içermelidir. Çalışmanın ya da gözlemlerin yeni ve önemli yönleri belirtilmelidir. Özetler bir makalenin birçok elektronik veri tabanında yer alan en belirgin kısmı olduğundan, yazarlar özetin makalenin içeriğini doğru olarak yansıttığından emin olmalıdır. Anahtar sözcükler, her türlü yazıda Türkçe ve İngilizce özetlerin altındaki sayfada 3-10 adet verilmelidir. Anahtar sözcük olarak Index Medicus'un Tıbbi Konu Başlıkları'nda (Medical Subject Headings, MeSH) yer alan terimler kullanılmalıdır.

Giriş

Giriş bölümünde konunun önemi, tarihçe ve bugüne kadar yapılmış çalışmalar, hipotez ve çalışmanın amacından söz edilmelidir. Girişte çalışmanın temeli ya da bağlamını (örneğin, sorunun doğası ve önemi) ve özgül amaçları ya da çalışmada test edilen hipotezler belirtilmelidir. Hem ana hem de ikincil amaçlar açıkça belirtilmelidir ve tüm önceden belirlenmiş alt grup analizleri açıklanmalıdır. Sadece gerçekten ilişkili kaynaklar gösterilmeli ve çalışmaya ait veri ya da sonuçlardan söz edilmemelidir.

Yöntem

Yöntem bölümünde, veri kaynakları, çalışmanın hipotezi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, ölçekler, görüşme/ değerlendirmeler ve temel ölçümler, yapılan işlemler ve istatistiksel yöntemler yer almalıdır. Yöntem bölümü, sadece çalışmanın planı ya da protokolü yazılırken bilinen bilgileri içermelidir; çalışma sırasında elde edilen tüm bilgiler bulgular kısmında verilmelidir.

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Gözlemsel ya da deneysel çalışmaya katılanların (hastalar, hayvanlar, kontroller) seçimi, kaynak nüfus, çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma ölçütleri açıkça tanımlanmalıdır. Yaş ve cinsiyet gibi değişkenlerin çalışmanın amacıyla olan ilişkisi her zaman açık olmadığından yazarlar çalışma raporundaki kullarımlarını açıklamalıdır; örneğin yazarlar niçin sadece belli bir yaş grubunun alındığını ya da neden kadınların çalışma dışında bırakıldığını açıklamalıdır. Çalışmanın niçin ve nasıl belli bir şekilde yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Yazarlar etnisite ya da ırk gibi değişkenler kullandıklarında bu değişkenleri nasıl ölçtüklerini ve geçerliklerini açıklamalıdır.

Teknik Bilgi

Diğer çalışmacıların sonuçları yineleyebilmesi için yöntemi, kullanılan araçları (üretici firma ve adres paragrafı içinde belirtilerek) yeterli ayrıntıda belirtilmelidir. Önceden kullanılan bilinen yöntemler için (istatistiksel yöntemler dahildir) kaynak gösterilmeli, basılmış ama iyi bilinmeyen bir yöntem için kaynak verilmeli ve yöntem açıklanmalı, yeni ya da belirgin olarak modifiye edilmiş yöntemler tanımlanmalı ve kullanılma nedenleri belirtilip kısıtlılıkları değerlendirilmelidir. Kullanılan tüm ilaç ve kimyasalları doğru olarak tanımlayıp jenerik isimlerini, dozlarını ve kullanım biçimlerini belirtmelidir. Gözden geçirme yazısı gönderen yazarlar veriyi bulma, seçme, ayırma ve sentezleme yöntemlerini belirtmelidir. Bu yöntemler aynı zamanda özet de yer almalıdır.

İstatistik

İstatistiksel yöntem, orijinal veriye erişebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. Mümkünse, bulgular niceliksel

YAZARLARA BİLGİ

hale getirilmeli ve hata ölçümleri (güvenlik aralıkları gibi) sunulmalıdır. Etki büyüklüğünü vermeyen, p değerlerinin kullanımı gibi, salt istatistiksel hipotez sınamasına dayanılmamalıdır. Çalışma deseni ve istatistiksel yöntemle dair kaynaklar sayfalar belirtilerek mümkün olduğu sürece standart kaynaklar olmalıdır. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve ekonomik çıkar ya da faydalarla ilgili yorumlardan özellikle kaçınılmalıdır. Gerektiğinde yeni hipotezler ortaya konmalı, ancak bunların yeni hipotezler olduğu belirtilmelidir.

Gözden geçirme yazısı gönderen yazarlar veriyi bulma, seçme, ayırma ve sentezleme yöntemlerini belirtmelidir. Bu yöntemler aynı zamanda özetle de yer almalıdır.

Bulgular

Ana bulgular istatistiksel verilerle desteklenmiş olarak eksiksiz verilmeli ve bu bulgular uygun tablo, grafik ve şekillerle görsel olarak da belirtilmelidir. Bulgular yazıda, tablolarda ve şekillerde mantıklı bir sırayla önce en önemli sonuçlar olacak şekilde verilmelidir. Tablo ve şekillerdeki tüm veriyi yazıda vermemeli, sadece önemli noktaları vurgulamalıdır. Veriler Sonuçlar bölümünde özetlenirken sayısal sonuçları sadece türevler (örneğin yüzde) şeklinde değil mutlak şekilde de vermeli ve kullanılan analiz yöntemi belirtilmelidir. Sadece makaledeki fikri destekleyen şekil ve tablolar konmalıdır. Çok büyük tablolar yerine grafikleri kullanmayı denemeli, grafik ve tablolarda aynı veriyi tekrarlamamalıdır.

Tartışma

Tartışma bölümünde o çalışmadan elde edilen veriler, kurulan hipotez doğrultusunda hipotezi destekleyen ve desteklemeyen bulgular ve sonuçlar irdelenmeli ve bu bulgu ve sonuçlar literatürde bulunan benzeri çalışmalarla kıyaslanmalı, farklılıklar varsa açıklanmalıdır. Çalışmanın yeni ve önemli yanları ve bunlardan çıkan sonuçları vurgulanmalıdır. Giriş ya da sonuçlar kısmında verilen bilgi ve veriler tekrarlanmamalıdır. Deneysel çalışmalar için tartışmaya sonuçları kısaca özetleyerek başlamak, daha sonra olası mekanizmaları ya da açıklamaları incelemek ve bulguları önceki çalışmalarla karşılaştırmak, çalışmanın kısıtlılıklarını özetlemek, gelecekteki çalışmalar ve klinik pratik için uygulamalarını belirtmek faydalıdır. Varılan sonuçlar çalışmanın amacıyla karşılaştırılmalı,

ancak elde edilen bulgular tarafından yeterince desteklenmeyen çıkarımlardan kaçınılmalıdır. Yazarlar, eğer elde ettikleri veriler ekonomik veri ve analizler içermiyorsa, ekonomik çıkar ya da faydalarla ilgili yorumlardan özellikle kaçınılmalıdır. Gerektiğinde yeni hipotezler ortaya konmalı, ancak bunların yeni hipotezler olduğu belirtilmelidir.

TABLO, GRAFİK VE ŞEKİLLER

Yazı içindeki grafik, şekil ve tablolar Arap rakamları ile numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

Tablolar

Tablolar bilgileri etkin bir şekilde gösterir ve ayrıca bilginin istenen tüm ayrıntı seviyelerinde verilmesini sağlar. Bilgileri metin yerine tablolarda vermek genelde metnin uzunluğunu kısaltır. Her tablo ayrı bir sayfaya çift aralıklı olarak basılmalıdır. Tabloları metindeki sıralarına göre numaralayıp, her birine kısa bir başlık verilmelidir. MS Word 2000 ve üstü sürümlerde otomatik tablo seçeneğinde "tablo klasik 1" ya da "tablo basit 1" seçeneklerine göre tablolar hazırlanmalıdır. Başlık satırı ve tablo alt üst satırları dışında tablonun içinde başka dikey ve yatay çizgiler kullanmayın. Her sütuna bir başlık verilmelidir. Yazarlar açıklamaları başlıkta değil, dipnotlarda yapmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla aşağıdaki semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡). Varyasyonun standart sapma ya da standart hata gibi istatistiksel ölçümleri belirtilmelidir. Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır. Eğer yayınlanmış ya da yayınlanmamış herhangi başka bir kaynaktan veri kullanılıyorsa izin alınmalı ve onlar tam olarak bilgilendirilmelidir. Çok fazla veri içeren (backup) tablolar çok yer tutar ve sadece elektronik yayınlar için uygun olabilir ya da okuyuculara yazarlar tarafından doğrudan sağlanabilir. Böyle bir durumda uygun bir ifade metine eklenmelidir. Bu tip tablolar, hakem değerlendirmesinden geçmesi için makaleyle beraber gönderilmelidir. Şekiller

Şekiller profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek

çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir. Şekiller mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatları iç ölççekler içermelidir. Semboller, oklar ya da harfler fontla kontrast oluşturmalıdır. Eğer insan fotoğrafları kullanılacaksa, ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır (etik bölümüne bakınız). Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır. Eğer önceden yayınlanmış bir şekil kullanılacaksa, yayın hakkını elinde bulundurandan izin alınmalıdır. Toplum alanındaki belgeler hariç yazarlığa ve yayıncıya bakılmadan bu izin gereklidir. Basılacak bölgeyi gösteren ek çizimler editörün işini kolaylaştırır. Renkli şekiller editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılır.

Şekillerin Dipnotları

Ayrı bir sayfadan başlayarak şekiller için tablo başlıkları ve dipnotları tek aralıklı olarak ve Arap sayıları ile hangi şekle karşı geldiklerini belirterek yazınız. Semboller, oklar, sayılar ya da harfler şeklin parçalarını belirtmek için kullanıldığında, dipnotlarda her biri açıkça tanımlanmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatlarında iç ölççek ve boyama tekniği açıklanmalıdır.

DIĞER KONULAR

Ölçüm Birimleri Uzunluk, ağırlık ve hacim birimleri metrik (metre, kilogram, litre) sistemde ve bunların onlu katları şeklinde rapor edilmelidir. Sıcaklıklar Celsius derecesi, Kan basıncı milimetre civa cinsinden olmalıdır. Ölçü birimlerinde hem lokal hem de Uluslararası Birim Sistemleri'ni (International System of Units, SI) kullanmalıdır. İlaç konsantrasyonları ya SI ya da kütle birimi olarak verilir, alternatif olarak parantez içinde verilebilir.

Kısaltmalar ve Semboller

Sadece standart kısaltmaları kullanın, standart olmayan kısaltmalar okuyucu için çok kafa karıştırıcı olabilir. Başlıkta kısaltmadan kaçınılmalıdır. Standart bir ölçüm birimi olmadıkça kısaltmaların uzun hali ilk

kullanılışlarında açık, kısaltılmış hali parantez içinde verilmelidir.

Olgu bildirimleri ve kelime sayısı sınırlandırması

Orijinal makaleler ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlandırması yoktur. Olgu sunumları 1500 kelime ile sınırlandırılmalı ve en az sayıda şekil, tablo ve kaynak içermelidir. Editöre mektuplar (en fazla 1000 kelime, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Bakırköy Tıp Dergisi'nde yayınlanmış olan bir yazı ile ilgili eleştiri ya da değerlendirme niteliğindeki mektuplar sözü edilen yazının yayınlanmasından sonraki 12 hafta içinde alınmış olmalıdır.

Teşekkür(ler) / Acknowledgement(s)

Yazının sonunda kaynaklardan önce teşekkür(ler) / acknowledgement(s) bölümüne yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

KAYNAKLAR

Kaynaklarla İlgili Genel Konular

Gözden geçirme yazıları okuyucular için bir konudaki kaynaklara ulaşmayı kolaylaştıran bir araç olsa da, her zaman orijinal çalışmayı doğru olarak yansıtmaz. Bu yüzden mümkün olduğunca yazarlar orijinal çalışmalarını kaynak göstermelidir. Öte yandan, bir konuda çok fazla sayıda orijinal çalışmanın kaynak gösterilmesi yer israfına neden olabilir. Birkaç anahtar orijinal çalışmanın kaynak gösterilmesi genelde uzun listelerle aynı işi görür. Ayrıca günümüzde kaynaklar elektronik versiyonlara eklenebilmekte ve okuyucular elektronik literatür taramalarıyla yayınlara kolaylıkla ulaşabilmektedir. Özetler kaynak olarak gösterilmemelidir. Kabul edilmiş ancak yayınlanmamış makalelere atıflar "basımda" ya da "çıkacak" şeklinde verilmelidir; yazarlar bu makaleleri kaynak gösterebilmek için yazılı izin almalıdır ve makalelerin basımda olduğunu ispat edebilmelidir. Gönderilmiş ancak yayına kabul edilmemiş makaleler, "yayınlanmamış gözlemler" olarak gösterilmeli ve kaynak yazılı izinle kullanılmalıdır. Genel bir kaynaktan elde edilemeyecek temel bir konu olmadıkça "kişisel iletişimlere" atıfta bulunulmamalıdır. Eğer atıfta

bulunulursa parantez içinde iletişim kurulan kişinin adı ve iletişimin tarihi belirtilmelidir. Bilimsel makaleler için yazarlar bu kaynaktan yazılı izin ve iletişimin doğruluğunu gösterir belge almalıdır. Tektip kurallar esas olarak Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine, NLM) tarafından uyarlanmış olan bir ANSI standart stilini kabul etmiştir. Kaynak atıfta bulunma örnekleri için yazar(lar) http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html sitesine başvurabilir(ler). Dergi isimleri Index Medicus'taki şekilleriyle kısaltılmalıdır. Aynı bir yayın olarak yıllık basılan ve Index Medicus'un Ocak sayısında da liste olarak yer alan Index Medicus'taki Dergiler Listesi'ne (List of Journals Indexed in Index Medicus) başvurulabilir. Liste ayrıca <http://www.nlm.nih.gov> sitesinden de elde edilebilir. Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alış sırası arasında bir uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Yazarların soyadı ve adlarının ilk harfleri nokta konmadan sonlarına virgül konarak girilmeli, son yazarın ilk adından sonra başlığa geçilmeden nokta konmalıdır. Altı yazardan daha fazla yazar var ise sonraki yazarların adları belirtilmeden et al. kullanılmalıdır. Sonra yazının başlığı girilmeli sonuna nokta konmalıdır. Derginin NLM Catalog'daki kısa ismi (alan NLM Catalog'da yer almayan dergilere tam isimleriyle yer verilmeli, bu dergilerin isimleri kısaltılmamalıdır) sonlarına nokta konmadan yazıldıktan sonra bir boşluk bırakılıp; yayın tarihi noktalı virgül; cilt no, iki nokta üstüste konup yayınladığı sayfaların başlangıç sayısı yazılı araya tire konduktan sonra son sayfa yazılır, ancak son sayfada ilk sayfadaki rakamlar tekrarlanmaz, son olarak nokta konur. Kaynak dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar için örnekler aşağıda belirtilmiştir:

1. Dergideki makaleler: MedLine'da yer alan ve kısaltması MedLine'a göre yapılan dergi makalesi için: Shell SR, Talamini MA, Udelsman R. Laparoscopic

adrenalectomy for non-malignant disease: improved safety, morbidity and cost-effectiveness. Surg Endosc 1998;13:30-4. MedLine'da yer almayan ve kısaltması olmayan dergi makalesi için: Uğurluoğlu C, Kalaycı MU, Pak I. Nonpalpabl meme lezyonlarında Radyolojik-Patolojik Korelasyon. Çağdaş Cerrahi Dergisi 2004;18:37-40.

2. Ek sayı için: MedLine'da yer alan ve kısaltması MedLine'a göre yapılan dergi makalesi için: Wasylenski DA. The cost of schizophrenia. Can J Psychiatry 1994;39(Suppl.2):S65-9. MedLine'da yer almayan ve kısaltması olmayan dergi makalesi için: Güz H, Önder ME. Alkol bağımlılığının farmakolojik sürdürüm tedavisi. 3P (Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji) Dergisi 1996;4(Ek Sayı.2):E37-43.

3. Baskıdaki makale için: Littlewhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. Science 2002 (baskıda).

4. Kitaptan alıntılar: Tek yazarlı kitaptan alıntı için: Doğan O. Davranış Bilimleri. 2. Baskı, Sivas: Önder Matbaası, 1999; 41-9. Kitaptan bir bölüm için, bir editör varsa: Mc Nab S. Lacrimal Surgery. In Willshaw H (editör). Practical Ophthalmic Surgery. NewYork: Churchill Livingstone Inc., 1992, 191-211. Kitaptan bir bölüm için, birden fazla editör varsa: Mihai R, Farndon JR. Surgical Embryology and Anatomy of the Adrenal Glands. In Clark OH, Duh QY (editors). Textbook of Endocrine Surgery. First Ed. Philadelphia: Saunders, 1997, 447-59. Editörler aynı zamanda kitabın içindeki metin ya da metinlerin yazarı ise: Önce alınan metin ve takiben kitabın ismi yine kelimeler büyük harfle başlatılarak yazılır. Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First Ed. New York: SpringerVerlag, 1988, 45-67.

Çeviri Kitaptan Alıntı için: Milkman HB, Sederer LI. Alkolizm ve Madde Bağımlılığında Tedavi Seçenekleri. Doğan Y, Özden A, İzmir M (Çevirenler). 1. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1994, 79-96. 5. Tezden alıntı için: Kılıç C. Genel sağlık anketi: güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Ankara, 1992. 6. Kongre bildirileri için: Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Yıldız M. Görsel halüsinasyonla seyreden bir şigeloz olgusu. XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 22-27 Eylül

2000, Antalya: Mars Matbaası, 1994, 53-6. 5. İnternetten alıntı için: Interim guidance about avian influenza A for US citizens living abroad. http://www.cdc.gov/travel/other/avian_flu_ig_americans_abroad_0320405.htm. Erişim tarihi Ağustos 10, 2007.

MAKALENİN DERGIYE GÖNDERİLMESİ

Bakırköy Tıp Dergisi'ne tüm makaleler sadece www.bakirkoytip.org adresi üzerinden "online makale girişi" menüsü kullanılarak gönderilir. "Yazar Formu" ve "Telif Hakkı Devir" Formlarının online makale hattı üzerinden yüklenmesi zorunludur. Aynı ya da çok benzer çalışmadan elde edilen raporların daha önce yayına gönderilip gönderilmediği mutlaka belirtilmelidir. Böyle bir çalışmaya özgül olarak atıfta bulunulmalı ve ayrıca yeni makalede de eskisine atıfta bulunulmalıdır. Gönderilen makaleye bu tip materyalin kopyaları da eklenerek editöre karar vermesinde yardımcı olunmalıdır. Eğer makalenin kendisinde ya da yazar formunda belirtilmemişse çıkar çatışmasına neden olabilecek finansal ya da diğer ilişkileri belirten bir ifade olmalıdır. Makalenin tüm yazarlar tarafından okunup kabul edildiğini, önceden

belirtilen şekilde yazarlık ölçütlerinin karşılandığını, her yazarın makalenin dürüst bir çalışmayı yansıttığına inandığını belirten bir ifade olmalıdır. Eğer makalenin kendisinde belirtilmemişse yazışmaları yürütecek, diğer yazarlara düzeltmeleri haber verecek ve son onayı verecek yazarın ismi, adresi, telefon numarası belirtilmelidir. Mektup editöre yardımcı olabilecek tüm diğer bilgileri içermelidir. Eğer makale önceden başka bir dergiye gönderilmişse önceki editörün ve hakemlerin yorumları ve yazarların bunlara verdiği cevapların gönderilmesi faydalıdır. Editör, önceki yazışmaların gönderilmesini -hakem sürecini dolayısıyla yazının yayınlanma sürecini hızlandırabileceğinden- istemektedir.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç Dr. M. Abdussamet Bozkurt Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tel: +90 (212) 414 71 71
Web: www.bakirkoytip.org e-mail: info@bakirkoytip.org

AMAÇ VE KAPSAM

Bakırköy Tıp Dergisi, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli yayın organı olup, genel tıp içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan uluslararası periyodik bir dergidir. Bakırköy Tıp Dergisi Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Bakırköy Tıp Dergisi'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve genel tıp konusunda özgün, periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöre mektuplar, olgu sunumları da yayınlar.

Bakırköy Tıp Dergisi akademisyenleri, araştırmacıları, uzmanları tıbbın tüm alanlarındaki değerli çalışmalarını yayınlatabilmeleri için desteklemektedir.

Dergi Scopus, ESCI, DOAJ, Ebsco Academic Search Complete, J-Gate, Embase, CINAHL, Index Copernicus, ScopeMed, Hinari, Agora, Oare, Goali, Agora, Ardi, TÜBİTAK Türkiye Tıp Dizini, ROOT INDEXING, İdealOnline, Türk Atıf Dizini ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Dergi Scopus, Embase, Ebsco Academic Serach Complete, Directory of Open Access Journals, Summon Serial Solutions, Ulrich's Database, Open J-gate, CINAHL, Journalindex.net, ResearchBib, JournaltoCs, Wolfdcat, HINARI, ScopeMed, Academic Index, Index Scholar, Türk Tıp Dizini, Türk Atıf İndeksi, İdeal Online, Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

AÇIK ERIŞİM POLİTİKASI

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

İZİNLER

Ticari amaçlarla CC-BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan herhangi bir kullanım (satış vb.) telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Yayınlanan herhangi bir materyalde şekil veya tabloların yeniden yayımlanması ve çoğaltılması, kaynağın başlık ve makalelerin yazarları ile doğru alıntılanmasıyla yapılmalıdır.

TELİF HAKKI

Kabul edilen tüm makalelerin telif hakları Galenos Yayınevi'ne aittir. Tüm yazarlar, Telif Hakkı Devri Formunda belirtilen koşulları kabul etmeli ve formu imzalamalı veya ilgili yazarın kendi adına imzalayabileceği konusunda anlaşmalıdır.

YAZARLARA BİLGİ

Yazarlara bilgi sayfası dergi içeriğinde bulunur, ayrıca <http://btd.galenos.com.tr/instructions-to-authors> adresinden de ulaşılabilir.

MATERYAL SORUMLULUK REDDİ

Bakırköy Tıp Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve editör, editörler kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; editör, editörler kurulu, Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

EDİTÖRYAL ADRES

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tevfik Sağlık Cad. No: 11 Zuhuratbaba, İstanbul - Türkiye

+90 212 414 71 59

+90 212 241 68 20

info@bakirkoytip.org

YAYINCI

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres : Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 Fındıkzade, İstanbul - Turkey

Telefon : +90 212 621 99 25

Faks : +90 212 621 99 27

E-posta : info@galenos.com.tr



Researches / Araştırmalar

- 187** The Predictive Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Disability of Gullain-Barrè Syndrome
Gullain-Barrè Sendromu'ndaki Özürlülükte Nötrofil-Lenfosit Oranının Prediktif Değeri
Şadiye Gümüşayla, Gönül Vural; Ankara, Turkey
- 193** Preeklampitik Gebelerde Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1 Ekspresyonu
Platelet and Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression in Pregnant Women with Preeclampsia
Murat Alan, Beril Gürlek, Alpay Yılmaz, Neşe Lortlar, Ahmet Nuri Danışman; İzmir, Rize, İstanbul, Boston, Turkey, Amerika Birleşik Devletleri
- 198** Laparoscopic Transversus Abdominal Plane Block is Effective in Multimodal Analgesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy
Laparoskopik Transversus Abdominis Plan Bloğu Laparoskopik Sleeve Gastrektomi için Multimodal Analjezide Etkilidir
Evrim Kucur Tülübaş, Hakan Seyit, İpek Bostancı, Güray Demir, Hilal Köşük, Yasemin Tekdöş Şeker, Kıvanç Derya Peker, Halil Alış; İstanbul, Turkey
- 204** Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Demir Eksikliği Anemisi Açısından Araştırılması
Investigation of Vitamin B12 and Vitamin D Deficiency in Patients with Lower Respiratory Tract Infection in Child Clinic
Emrah Naiboğlu, Sezin Naiboğlu, Elif Turan, Sadık Sami Hatipoğlu, Canan Hasbal Akkuş; İstanbul, Türkiye
- 209** Effectiveness of Group Aerobic Training on Menstrual Cycle Symptoms in Primary Dysmenorrhea
Primer Dismenorede Grup Aerobik Eğitimin Menstrüel Siklus Semptomları Üzerine Etkinliği
Eda Akbaş, Emin Ulaş Erdem; Zonguldak, Turkey
- 217** Az Gören Hastalarda Charles Bonnet Sendromu Sıklığı
Charles Bonnet Syndrome Prevalance in Patients with Low Visual Acuity
Cafer Tannıverdi, Sevil Karaman Erdur, Mehmet Selim Kocabora, Sultan Yıldız, Lütfü Hanoğlu; İstanbul, Türkiye
- 222** Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastaların Demografik Analizi
Demographic Analysis of Non-variceal Upper Gastrointestinal Hemorrhagic Patients
Bahri Abaylı, Akkan Avcı, Begüm Şeyda Avcı; Adana, Türkiye
- 227** Efficacy of KinesioLogic Taping in de Quervain's Tenosynovitis: Case Series and Review of Literature
Quervain Tenosinovitinde Kinezyolojik Bantlamanın Etkinliği: Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi
İsmail Eralp Kaçmaz, Anıl Koca, Can Doruk Basa, Vadym Zhamilov, Ali Reisoğlu; İzmir, Turkey
- 232** Nadir Meme Tümörleri
Rare Breast Malignancies
Nilgün Yıldırım, Mehmet Naci Aldemir, Melih Şimşek, Mehmet Bilici, Salim Başol Tekin; Elazığ, Erzurum, Türkiye
- 240** Tiroid İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Önemi Belirsiz Atipi Olan Olguların Ameliyat Materyalleri Sonuçları ile Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi
The Comparative Evaluation of Fine Needle Aspiration Biopsy Results of the Cases which are Atypia of Undetermined Significance and the Surgical Material Results
Hüseyin Eken, Eray Kurnaz, Mecdi Gürhan Balci, Mithat Kerim Arslan; Erzincan, Türkiye
- 244** Anterior and Posterior Iliac Crest Bone Graft Donor Site Morbidities: A Comparing Retrospective Study
Anterior ve Posterior İliak Kanat Kemik Grefti Donör Bölge Morbiditeleri: Karşılaştırmalı Retrospektif Çalışma
Mehmet Ali Talmaç, Mehmet Akif Görgeç, Muharrem Kanar, Samet Erinc, Ahmet Hamdi Olçar, Hacı Mustafa Özdemir; İstanbul, Turkey
- 250** Karpal Tünel Sendromu-Metabolik Sendrom İlişkisi
Relationship Between Carpal Tunnel Syndrome and Metabolic Syndrome
Şule Umut Aydemir, Aysel Tekeşin, Ahmet Yıldırım; İzmir, İstanbul, Şanlıurfa, Türkiye
- 259** The Effects of Pilonidal Sinus Morphology on Surgical Selection
Pilonidal Sinüs Morfolojisinin Cerrahi Seçim Üzerindeki Etkileri
Alpen Yahya Gümüşoğlu, Süphan Ertürk; İstanbul, Türkiye

Researches / Araştırmalar

- 265** The Turkish Version of the Childbirth Experience Questionnaire (CEQ): Reliability and Validity Assessment
Doğum Deneyimi Anketinin (CEQ) Türkçe Versiyonu: Güvenilirlik ve Geçerlilik Değerlendirmesi
Rojjin Mamuk, Nevin Şahin, Melike Dişsiz; İstanbul, Turkey
- 272** *Helicobacter pylori* Pozitif Duodenal Ülserli ve Nonülser Dispepsili Hastalarda Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi Sıklığı
Incidence of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in Patients with Helicobacter Pylori Positive Duodenal Ulcer and Non-ulcer Dyspepsia
Şebnem İzmir Güner, Murat Tuncer; İstanbul, Türkiye
- 280** Serum Fetuin-A Level is Not Correlated with Subclinical Atherosclerosis in Patients with Amyloid A Amyloidosis
Amyloid A Amiloidozlu Hastalarda Serum Fetuin-A Seviyesi Subklinik Ateroskleroz ile İlişkili Değildir
Ali Bakan, Sebahat Alışır Ecder; İstanbul, Turkey
- 287** Hemifasiyal Spazm Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Hastalık Şiddetine Etkisi
The Effect of Vitamin D on Severity of Hemifacial Spasm
Burcu Yüksel, Fatma Genç; Antalya, Turkey
- 292** Özel Bir Hastanede Gram-Negatif Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi
Evaluation of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria Isolates in a Private Hospital
Aslıhan Demirel; İstanbul, Türkiye
- 299** İntrahepatik Safra Kanal Hastalığında Etiyolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi
Evaluation of Etiologic and Clinical Symptoms in Intrahepatic Bile Duct Diseases: A Single Centre Study
Hasret Ayyıldız Civan; İstanbul, Türkiye
- 304** Transarterial Embolization of Symptomatic Renal Angiomyolipomas
Semptomatik Renal Anjiyomyolipomların Transarteriyel Embolizasyonu
Aysun Erbahçeci Salık; İstanbul, Turkey

Bakırköy Tıp Dergisi olarak bu yılın 3. Sayısını yayımlıyoruz. Önceki sayılarımızda olduğu gibi bu sayımızda da oldukça farklı branştan yayınlara yer vermeye özen gösterdik. Dergimizin okunurluğunun arttırılması ve dergimizde yayımlanan makalelerin daha çok atıf alması amacıyla daha çok sayıda uluslararası indekse girmeyi hedefliyoruz. Bu hedef doğrultusunda yayın kurulu olarak 1 Eylül 2019 itibariyle sadece İngilizce yazılmış makalelerin dergimizde kabul edilmesi kararı alınmış olup dergimize bu tarih öncesinde Türkçe olarak yüklenen yayınlarda herhangi bir hak kaybı olmayacağını bildirmek isteriz.

Üzerinde titizlikle durduğumuz bir diğer konu ise etik standartlarımızın tavizsiz olarak sürdürüleceğidir.

Saygılarımla

Doç. Dr. M. Abdussamet Bozkurt

As Bakırköy Medical Journal, we are publishing the 3rd issue of this year. As in our previous issues, we have taken care to include publications from quite different branches in this issue. We aim to include more international indexes in order to increase the readability of our journal and to receive more citations of the articles published in our journal. In line with this target, as of September 1, 2019, it was decided to accept only articles written in English in our journal. We would like to inform you that there will not be any loss of rights in the publications submitted in Turkish before this date. Another issue that we meticulously emphasize is that our ethical standards will be maintained without compromise.

Yours truly

Asc. Prof. M. Abdussamet Bozkurt

The Predictive Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Disability of Gullain-Barrè Syndrome

Gullain-Barrè Sendromu'ndaki Özürlülükte Nötrofil-Lenfosit Oranının Prediktif Değeri

Şadiye Gümüşayla, Gönül Vural

Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey

ABSTRACT

Objective: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has become a method used to determine the adverse outcome of many medical conditions. In this study, it was investigated that whether NLR could be used in predicting disability in Gullain-Barrè syndrome (GBS) patients.

Methods: Fifty GBS patients and 49 healthy volunteers were included in the study. NLR was calculated from neutrophil and lymphocyte counts in complete blood counts from all participants. The Hughes and Medical Research Council (MRC) sum scale were calculated at the time of admission and 3 months after the application from file records of all GBS patients. Whether or not there was a difference in NLR ratio between the patient and the healthy individuals and the relationship between NLR and disability scores were examined.

Results: White blood cell, neutrophil and monocyte count and NLR were found to be significantly higher in GBS patients participating in the study than healthy volunteers. In addition, NLR was positively correlated with the Hughes score and negatively correlated with the MRC sum score calculated at the time of admission and three months after admission.

Conclusion: This is the first study to examine the relationship between NLR and disability in GBS patients. In GBS patients, NLR can be employed as an easily accessible and inexpensive method for predicting disability.

Keywords: Gullain-Barrè syndrome, neutrophil-lymphocyte ratio, disability

ÖZ

Amaç: Nötrofil-lenfosit oranı (NLR) pek çok medikal durumun sonuçlarını belirlemede kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu çalışmada Gullain-Barrè sendrom'lu (GBS) hastalarında özürlülüğü önceden belirlemede NLR'nin kullanılıp kullanılmayacağını araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya 50 GBS hastası ve 49 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Tüm katılımcılardan alınan tam kan sayımında nötrofil ve lenfosit sayılarından NLR hesap edildi. Tüm GBS hastalarının dosya kayıtlarından başvuru sırasında ve başvurudan 3 ay sonra Hughes ve Tıbbi Araştırma Komisyonu (MRC) toplam skoru hesaplandı. Hasta ve sağlıklı kişiler arasında NLR oranı açısından fark olup olmadığı ve NLR ile özürlülük skorları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmaya katılan GBS hastalarında toplam beyaz küre, nötrofil ve monosit sayısı ile NLR sağlıklı gönüllülere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca NLR başvuru sırasında ve başvurudan üç ay sonra hesaplanan Hughes skoru ile pozitif, MRC toplam skoru ile ise negatif olarak korale bulundu.

Sonuç: Bu çalışma GBS hastalarında NLR ile özürlülük arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. GBS hastalarında NLR özürlülüğü predikte etmede kolay ulaşılan ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Gullain-Barre sendromu, nötrofil-lenfosit oranı, disabilite

Received/Geliş tarihi: 14.12.2017 | Accepted/Kabul tarihi: 12.06.2019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Şadiye Gümüşayla, Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Ankara, Turkey

E-mail/E-posta: sadiyetemel@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2279-2016

Citation/Atıf: Gümüşayla Ş, Vural G. The Predictive Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Disability of Gullain-Barre Syndrome. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:187-92 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20171214071335>



INTRODUCTION

Guillain-Barré syndrome (GBS) is a heterogeneous group of clinical and pathologic entity caused by the autoimmune system. An antecedent infection is thought to trigger an immunological reaction and form a disease by causing axonal degeneration and demyelination with a cross-reaction. Even the first autopsy reports show that water retention found in peripheral nerves with intermittent inflammatory infiltrates in the disease (1). With perivascular lymphocyte and macrophages infiltration, inflammation is thought to lead to demyelination (1-3). In particular, it is considered that T cell-mediated immunity plays a key role in the development of the disease, which is supported by experimental models of the disease. The disease results in complete recovery of approximately 70% of the patients, while in some cases it may result in morbidity in the character of weakness and mortality in very few cases (4-6).

Immune response to various physiological changes in the organism occurs as an increase in the number of neutrophils and a decrease in the number of lymphocytes (7-9). It can also be used as an immunological marker in predicting the adverse outcome of disease states such as cancer and cardiovascular diseases (7,10-13). Thus, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) seen on the venous blood is an easily accessible and cheap marker of subclinical inflammation (14). NLR has been demonstrated to be more effective than white blood cell (WBC) count in determining adverse outcome in various diseases (10-13). NLR may be a marker of the organism's inflammatory status as it co-evaluates neutrophil that exhibit end-of-inflammation and lymphocytes that exhibit regulatory mechanisms (14-16).

Early detection of prognosis in GBS is significant for true management of the disease and for early and effective treatment. Till now, the NLR ratio has never been studied in predicting prognosis in GBS. We aimed to investigate whether this laboratory parameter predicts the prognosis in the disease by studying the ratio of NLR in GBS.

METHOD

Between January 2012 and July 2016, 50 GBS patients who met the specified inclusion criteria and were treated in the neurology clinic or in the neurology intensive care unit of the Ankara Atatürk Training and Research Hospital and 49 healthy volunteers who did not have known neurological

and systemic disease were included in this study. GBS diagnosis was based on international GBS diagnostic criteria. All demographic and clinical information of the patient was obtained by retrospectively reviewing the patient files. Other GBS patients with known systemic and neurological disease were excluded from the study. Blood was taken from the patients within 12 hours of admission to the hospital for a complete blood count. Complete blood counts were studied in all patients and healthy volunteers. Those with acute infection were excluded from the study. Blood samples were evaluated for total WBC count, neutrophil count, lymphocyte count and monocyte count, and the NLR ratio was calculated from these parameters. Informations about demographic data, neurological examinations, and treatments were obtained from patient files. Disability scores such as the Hughes scale and the medical research council (MRC) sum scale were calculated from the neurological examination datas obtained from the patient's files. For each patient, the Hughes scale and the MRC sum scale were recalculated 3 months after the treatment from the neurological examinations done at the outpatient clinic visits 3 months after the admission date.

The Hughes Functional Grading Scale Score: It was first used by Hughes to assess the efficacy of prednisolone therapy in GBS cases, and then it has been shown to be valid between observers by Kleyweg et al. (17,18). The cases are classified in the following fashion below and show a negative result as the score goes up, a positive result when the score goes down.

- 0- Normal,
- 1- There are mild symptoms and signs but no functional limitation,
- 2- Can walk without assistance more than 10 m,
- 3- Can walk more than 10 m with support or walker,
- 4- Dependent on bed or wheelchair,
- 5- At least a part of the day requires ventilator support,
- 6- Death.

MRC Sum Scale: A scoring of the upper and lower extremities obtained by summing the MRC scale separately on 6 muscles on both sides. The score ranges from 0 (total paralysis) to 60 (normal strength) (19).

Statistical Analysis

Gender of the individuals involved in the study, and number and percentage values of the treatment methods of the sick

individuals were given. The suitability to normal distribution of continuous variables was evaluated by the Shapiro-Wilks test. The median and interquartile range (IQR) was used to represent the descriptive statistics of the variable that was not normally distributed. Gender comparisons between patients and control groups were analyzed by chi-square comparison test. Assuming that the age variable is normally distributed, the independent 2 sample T test was used to analyze whether there was a significant difference between the patient and control groups. The values of the WBC, neutrophil, monocyte, lymphocyte, and NLR ratio were analyzed by the Mann-Whitney U test to see whether there was a statistical difference in these values in the patient and control groups. A correlation analysis was performed between variables of the NLR ratio and the Hughes scale and MRC sum scale of the individuals in the patient group and Spearman's Rho Correlation Coefficients calculated. For statistical analysis and calculations, IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, version 21.0, Armonk, NY) and MS Excel 2007 programs were used for some calculations. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age of the individuals in the patient group was calculated as 52.80 ± 17.01 and the mean age of the individuals in the healthy control group was calculated as 52.53 ± 17.15 . There was no statistically significant difference in terms of age and gender in the patient and control groups (p values, respectively: 0.938, 0.927). Forty-five of the patients in the patient group received intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy, 2 received plasmapheresis, and finally 3 received IVIg + plasmapheresis treatments. While 14% ($n=7$) of patients were receiving respiratory support, 86.0% ($n=43$) were not receiving respiratory support.

In the study, the median of WBC in the patient group was calculated as 9.46 (IQR=3.10) and the median of WBC in the control group was calculated as 7.32 (IQR=2.77). The WBC values of the individuals in the patient group were found to be higher than the values of the individuals in the control group. WBC values of patients and control groups showed statistically significant difference ($p < 0.001$). Median of the neutrophil values of the individuals in the patient group was 6.33 (IQR=2.78) and 4.47 (IQR=1.91) in

the control group, respectively. There was statistically significant difference in neutrophil values between patient and control groups ($p < 0.001$). The neutrophil values of the individuals in the patient group are higher than those in the control group. The lymphocyte median of the GBS patients in the study was 2.02 (IQR=1.23) and median of lymphocyte values in the healthy control group was 2.16 (IQR=0.85). Lymphocyte levels did not differ statistically significant between patients and control groups ($p=0.588$). Median of the monocyte values of the individuals in the patient group was calculated as 0.65 (IQR=0.39) and 0.54 (IQR=0.28) in the control group, respectively. The monocyte values of patients and control groups showed statistically significant difference ($p=0.033$). The monocyte values of the individuals in the patient group were higher than those in the control group. Median of the NLR ratio of individuals in the study who were in the GBS patient group was calculated as 2.99 (IQR=2.88) and 2.17 (IQR=1.13) in the control group, respectively. The NLR ratios between patients and control groups demonstrated statistically significant difference ($p < 0.001$). Individuals in the patient group have higher NLR ratios than the control group (Table 1).

A moderate, linear, positive, and statistically significant relationship was found between the NLR ratios of the individuals involved in the study and the Hughes scale at the time of admission and the Hughes scale at the third month ($p=0.001$, $p=0.010$, respectively). A negative, linear, weak and statistically significant relationship was found between the NLR ratios of the individuals and the MRC sum scale at the time of admission and the MRC sum scale at the third month ($p=0.005$, $p=0.020$, respectively) (Table 2).

Table 1: Descriptive statistics of the variables in the patient and control groups

Variables	Group		z	p
	Median of patients (IQR)	Median of controls (IQR)		
WBC	9.46 (3.10)	7.32 (2.77)	3.958	<0.001
Neutrophil	6.33 (2.78)	4.47 (1.91)	4.850	<0.001
Monocyte	0.65 (0.39)	0.54 (0.28)	2.128	0.033
Lymphocyte	2.02 (1.23)	2.16 (0.85)	0.542	0.588
NLR	2.99 (2.88)	2.17 (1.13)	3.765	<0.001

Mann-Whitney U non parametric test, IQR: Interquartile range, WBC: White blood cell, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio

Table 2: Corelation analysis of variables

Variables	Spearman rho	p
NLR-Hughes scores at admission	0.461	0.001
NLR-Hughes scores at third month	0.360	0.010
NLR-MRC sum scores at admission	-0.395	0.005
NLR-MRC sum scores at third month	-0.327	0.020

NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, MRC: Medical research council

DISCUSSION

In this study, we found that the WBC, neutrophil and monocyte counts and NLR ratio in the complete blood count during admission in GBS diagnosed patients were higher than in healthy volunteers. However, the number of lymphocytes was not different compared to the healthy individuals. We also found a positive correlation between the NLR ratio and the Hughes scale at the time of referral and three months after the referral; however, the NLR ratio to be negatively correlated with MRC sum scale at the time of referral and three months after the referral. Thus, we thought that the NLR ratio calculated during the application could predict the disability status of GBS patients 3 months later at the time of the admission.

GBS is an inflammatory demyelinating disease of the peripheral nervous system. It is caused by an aberrant immune response that develops directly against some components of the peripheral nerves. Though there is a T-cell mediated response predominantly to some myelin proteins, a complex inflammatory pathogenesis is involved, in which both humoral and cellular immunity are influenced (20). Molecular mimicry and cross reactivity triggered by some infectious agents, especially *Campylobacter jejuni*, initiates the events in the immunological system (21). Clinical worsening followed by plateauing phase and possibly healing period during the course of the illness suggests inflammatory phase first and then regulation of inflammation in the disease.

In our study, WBC, neutrophil and monocyte counts were significantly higher in GBS patients than healthy volunteers. In some studies, monocyte counts in GBS patients were not found different from healthy volunteers (22,23). Furthermore, in our study, GBS patients had higher numbers of WBC and neutrophils than healthy volunteers. We could not find any information on this topic when we searched the literature. However, in cases of post infectious monophasic diseases such as reactive arthritis and rheumatoid fever, where the immunopathogenesis is similar

to GBS patients, the high number of WBC and neutrophils are diagnostic laboratory parameters. It is also a trigger for infections in the pathogenesis of GBS, which may lead to an increase in some acute phase markers that may raise the number of WBC, neutrophils and monocytes in the acute state as a consequence of the acute phase reaction in this patient group (20,24). We found that lymphocyte counts in GBS patients were lower than healthy individuals, but this difference was not significant. The results of studies on numbers of lymphocytes in the acute phase in GBS patients showed differences. Some studies did not find lymphocyte counts compatible with our study, whereas in some studies, the number of T lymphocytes decreased and the number of B lymphocytes increased (25-27). This might be owing to differences in types of lymphocytes and different roles of different types of lymphocytes in the immune system and for this, it is necessary to examine the lymphocyte numbers typed by the flow cytometry method. Different results have been obtained related to this subject as well (22,25,26,28,29).

The NLR is a dynamic parameter that the predictive value of this parameter is superior to the total leukocyte count. This equilibrium constituted by both neutrophilia and lymphocyte counts that indicates the inflammation on the one hand and the regulation of inflammation on the other due to its components. Neutrophils show active non-specific inflammation and are one of the body's first defense mechanisms. Lymphocytes are the regulatory and protective component of inflammation. NLR has previously been studied in diseases such as diabetes mellitus, coronary artery disease and intracerebral haemorrhage (7,11-15). We have studied this parameter first time in GBS patients. We think that NLR can be affected in this disease and related to the disability of the disease, starting from the idea that contains inflammation and resolution of inflammation in GBS. We found the NLR ratio in GBS patients to be higher than in healthy volunteers. Moreover, the NLR ratio was positively correlated with the Hughes Scale and negatively correlated with the MRC sum scale at the time of admission and three months after admission. This showed that the NLR ratio could be used for predicting the disability in the disease. Pritchard et al. (22) found that circulating CD4 + CD25 + populations in GBS patients decreased and this was attributed to impaired regulatory function of the immune system. NLR is an important parameter as it provides information easily accessible, easily calculated and inexpensive about systemic inflammation, and could be a

parameter that can be employed for predicting the adverse outcome of systemic inflammation-induced diseases (14).

Study Limitations

This study has some limitations; i) This study was retrospectively designed and was relatively small in the number of samples, ii) The disease consists of a heterogeneous group of entity and the disease subgroups have not been individually studied, iii) This study has not been designed to elicit the mechanistic pathways leading to an increase in the NLR ratio in GBS patients.

CONCLUSION

In summary, the NLR ratio is strongly correlated with disability in GBS. This parameter is very inexpensive and very easily accessible parameter. There is still a need for large cohort studies that analyze lymphocytes in their subtypes and take into account changes in different subgroups of the disease.

Ethics

Ethics Committee Approval: Our study is a retrospective study.

Informed Consent: Our study is a retrospective study.

Peer-Review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: Ş.G., G.V., Design: Ş.G., G.V., Data Collection or Processing: Ş.G., G.V., Analysis or Interpretation: Ş.G., G.V., Literature Search: Ş.G., G.V., Writing: Ş.G., G.V.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Winer JB. An update in guillain-barré syndrome. *Autoimmune Dis* 2014;2014:793024.
2. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine (Baltimore)* 1969;48:173-215.
3. Prineas JW. Acute idiopathic polyneuritis. An electron microscope study. *Lab Invest.* 1972;26:133-47.
4. Linington C, Izumo S, Suzuki M, Uyemura K, Meyermann R, Wekerle H. A permanent rat T cell line that mediates experimental allergic neuritis in the Lewis rat in vivo. *J Immunol* 1984;133:1946-50.
5. Izumo S, Linington C, Wekerle H, Meyermann R. Morphologic study on experimental allergic neuritis mediated by T cell line specific for bovine P2 protein in Lewis rats. *Lab Invest* 1985;53:209-18.
6. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005;5:1653-66.
7. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:524-30.
8. Mansoori D, Jamaati HR, Arami S, Zadsar M, Abbasian L, Esteghamati AR. Comparison of lymphocyte number and their subsets in patients with diabetes mellitus type II, tuberculosis and concomitant TB and diabetes. *Tanaffos* 2002;1:45-50.
9. Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. *J Immunol* 2008;181:5183-8.
10. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-1805.
11. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2.
12. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Combination of platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful predictor of postoperative survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;109:401-7.
13. Sen N, Afsar B, Ozcan F, Buyukkaya E, Isleyen A, Akcay AB, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis* 2013;228:203-10
14. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zarsarsiz G, Küçük H, Gürsoy S et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27:72-6.
15. Avanzas P, Quiles J, López de Sá E, Sánchez A, Rubio R, García E et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155-6.
16. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte concentration in patients with advanced heart failure. *Circulation* 1998;97:19-22.
17. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;312:750-3.
18. Kleyweg RP, van der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve* 1991;14:1103-9.
19. van KR, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol* 2007;6:589-94.
20. Hartung HP, Pollard JD, Harvey GK, Toyka KV. Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome--Part I. *Muscle Nerve* 1995;18:137-53.
21. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939-50.
22. Pritchard J, Makowska A, Gregson NA, Hayday AC, Hughes RA. Reduced circulating CD4+CD25+ cell populations in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2007;183:232-8.
23. Borsellino G, Poccia F, Placido R, Tramonti D, Mancino G, Luchetti S et al. Phenotypic and functional properties of gamma delta T

- cells from patients with Guillain Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2000;102:199-207.
24. Harvey GK, Pollard JD. Peripheral nervous system demyelination from systemic transfer of experimental allergic neuritis serum. *J Neuroimmunol* 1992;41:159-66.
25. Dahle C, Vrethem M, Ernerudh J. T lymphocyte subset abnormalities in peripheral blood from patients with the Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1994;53:219-25.
26. Sindern E, Oreja-Guevara C, Raulf-Heimsoth M, Baur X, Malin J.P. A longitudinal study of circulating lymphocyte subsets in the peripheral blood during the acute stage of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1997;151:29-34.
27. Yoshii F, Shinohara Y. Lymphocyte subset proportions in Guillain-Barré syndrome patients treated with plasmapheresis. *Eur Neurol* 2000;44:162-7.
28. Hou HQ, Miao J, Feng XD, Han M, Song XJ, Guo L. Changes in lymphocyte subsets in patients with Guillain-Barre syndrome treated with immunoglobulin. *BMC Neurol* 2014;15:202.
29. Guo L, Hou HQ, Song XJ, Yang JC, Gao CY. Change of T-Lymphocyte subsets in the patients with Gullain-Barre syndrome between pre and post-therapy with intravenous immunoglobulin and its meaning. *Chin J Neurol* 2008;41:87-90.

Preeklampitik Gebelerde Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1 Ekspresyonu

Platelet and Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression in Pregnant Women with Preeclampsia

 Murat Alan¹,  Beril Gürlek²,  Alpaz Yılmaz³,  Neşe Lortlar⁴,  Ahmet Nuri Danişman⁵

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

³Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Boston Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyomedikal Mühendislik Anabilim Dalı, Boston, Amerika Birleşik Devletleri

⁵Acıbadem Hastanesi, Perinatoloji ve Yüksek Riskli Gebelikler Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Preeklampsi (PE), gebe kadınları etkileyen en önemli sağlık sorunlarından biri olmasına rağmen, hastalığın ortaya çıkmasındaki etiopatogenetik faktörler hala net değildir. Çalışmamızda preeklampitik ve kontrol grubu sağlıklı plasentalarda trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1'in (PECAM-1) ekspresyon düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Plasental doku örnekleri, PE tanısı konan hastalardan ve sağlıklı normal gebelerin doğum sonrası plasentalarından elde edildi ve adezyon molekülü PECAM-1'in ekspresyon seviyeleri için immünohistokimyasal yöntemlerle analizleri yapıldı.

Bulgular: Subkoryonik hematoma olan abortus imminensi kadınlar ile subkoryonik hematoma olmayan abortus imminensli kadınlar arasında yaş, parite ve gravite açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Subkoryonik hematoma olan kadınlarda anti-kardiyolipin antikor pozitifliği subkoryonik hematoma olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Ayrıca araştırmamızda anti-kardiyolipin antikor pozitif olan gebelerde anti-kardiyolipin pozitif olmayan gebelere göre olumsuz gebelik sonuçları daha sık görüldü.

Sonuç: Kontrol grubunun plasentalarında plasental villusun damar duvarlarını kaplayan endotel hücrelerde PECAM-1'in zayıf bir tutulumu bulunmuş, ancak PE grubunun plasentalarında ise PECAM-1 tutulumu yüksek seviyede saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, gebelik, trombosit endotel hücre adezyon molekülü-1

ABSTRACT

Objective: Despite the fact that preeclampsia (PE) is one of the most important health problems which affect pregnant women, the etiopathogenetic factors which lead to the illness are still yet to be known. Hereby in this study, we have aimed to investigate the expression levels of the platelet and endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1, in the healthy placentas of preeclampitic and control group patients.

Methods: The placental tissue samples have been obtained from the patients diagnosed with PE and from the postnatal placentas of the healthy pregnant women; and analyzed through immunohistochemical methods for the expression levels of the adhesion molecule, PECAM-1.

Results: In the placentas of the control group, a weak involvement of PECAM-1 has been observed in the endothelial cells covering the vein walls of the placental villus; yet in the placentas of the PE group, the involvement level has been observed to be high.

Conclusion: Due to the increase in the expression levels of PECAM-1 in preeclampitic placenta, the functional roles of these adhesion molecules are thought to be present in the pathophysiology of PE. And with this fact being known, decent treatment approaches will emerge in the future in order to avoid PE symptoms.

Keywords: Preeclampsia, pregnancy, platelet endothelial cell adhesion molecule-1

Geliş tarihi/Received: 26.03.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 14.05.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Murat Alan, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Telefon/Phone: +90 533 395 20 97 **E-posta/E-mail:** Gozdealan@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-9108-2990

Atıf/Citation: Alan M, Gürlek B, Yılmaz A, Lortlar N, Danişman AN. Preeklampitik Gebelerde Trombosit Endotel Hücre Adezyon Molekülü-1 Ekspresyonu. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:193-7 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180326053945>



GİRİŞ

Preeklampsi etiyolojisi tam olarak bilinmeyen tansiyon arteriyelin 140/90 mmHg ve üzerinde olması ve proteinürinin 0,3 gr/L üzerinde seyretmesi ile karakterize bir hastalıktır (1). Endotel hücre hasarı ve bozulmuş endotel hücre fonksiyonu preeklampsi patogeneğinde önemli rol oynar (2). Endotel hasarı preeklampsinin erken patogenetik özelliklerinden biridir (3). İnsan immün sisteminde tanıma ve bağlanma fonksiyonlarını yöneten bazıları hücre yüzeyinde bazıları ise çözünür halde bulunan pek çok hücre adezyon molekülü bulunmaktadır. Bu proteinler immünooglobulin (Ig) ailesinin bir üyesidir (4,5). Bu adezyon moleküllerinden birisi de CD 31 yani trombosit endotel hücre yapışma molekülü-1'dir (PECAM-1) (6,7). Bazı patolojik durumlarda çözünür adezyon molekülleri dolaşımda artmış olarak bulunur. Preeklampside adezyon moleküllerindeki artışın nötrofil aktivasyonundan sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Artan nötrofil aktivasyonunda preeklampside serbest süperoksit radikallerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (8,9). PECAM-1 130 Kd ağırlığında bir molekül olup, dolaşımdaki trombositler, monositler, nötrofiller, T-lenfositlerinde ve endotel hücrelerin interselüler bileşkelerinde yapısal olarak eksprese edilmektedir (10). Nötrofillerin ve lökositlerin endotel hücreler arasından ekstrasvasküler alana geçişindeki en önemli adezyon molekülü olup *in vitro* çalışmalarda PECAM-1'in anjiyogenezde de önemli rolü olduğunu göstermiştir (11,12).

YÖNTEM

Araştırmaya hastanemiz etik kurulundan onam alındıktan sonra başlandı ve araştırmaya dahil edilen bireylerin yazılı onamı alındı. Bu çalışma 01.01.2004-31.12.2004 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Servisi'ne preeklampsi tanısıyla yatan 30 gebe kadın çalışma kapsamına alındı. Aynı süre içerisinde gebelik yaşı gravide, parite ve maternal yaş yönünden istatistiksel olarak fark göstermeyen 30 gebe kadın ise çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu.

Preeklampsi tanısı için; 20 haftanın üzerinde gebelerde 6 saat ara ile en az iki kere ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg seviyelerinde olması ve spot idrar analiziyle 100 mg/dL olan ya da 24 saatlik idrar toplanmasıyla 300 gr/dL proteinüri varlığı kabul edildi. Preeklampşik gruptaki

ve kontrol grubundaki hastaların hiçbirinin anamnezinde hipertansiyon, renal hastalık ve kollajen doku hastalığı gibi sistemik hastalık öyküsü bulunmamaktaydı. Çalışmaya alınmama kriterleri olarak multifetal gebelik, intauterin eksitus, tedavi gebelikleri ve çalışmaya katılmayı istememe olarak belirlendi. Kontrol grubu hastaları ise hipertansiyon, proteinüri, ödem ve sistemik hastalığı olmayanlardan oluşturuldu. Her iki hasta grubundan da postpartum dönemde fetal taraftan ve maternal taraftan 5 cm olmak üzere iki kordon örnekleme alındı. Bu çalışma Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından onaylanmış ve her gebe kadından çalışmaya katılmak istediğine dair bilgilendirme ve onay formu alınmıştır.

Histolojik Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirme yapılacak olan dokular öncelikle maternal ve fetal yönlerinden ayrılarak yaklaşık 0,5 cm kalınlığında diseke edildiler. Ardından fiksasyon için %10'luk formol solüsyonunda 72 saat tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular ışık mikroskop takip yönteminden geçirildiler. Dokular önce 24 saat boyunca akarsuda yıkandı. Ardından %50, 60, 70, 80, 90, 96 ve %100 gibi oranlarda etil alkolde birer saat dehidrate edildi. Daha sonra absölu alkol ve sedir yağı (1:1) karışımında bir saat bekletilen dokular gece boyunca sedir yağında şeffaflandırıldı. Ksilol serisinden geçirilen dokular etüvde ksilol ve parafin karışımında (1:1) 1 saat, ardından parafinde 6 saat bekletildikten sonra bloklandı. Parafin bloklardan 10 mikron kalınlığında alman kesitler 37 °C'lik etüvde 1 gece bekletildi ve 15'er dk'lık sürelerle ksilolden geçirildi. Absölu alkol, %80, %96'lık etil alkolde 10'ar dakika, distile suda 2 kez 5'er dakika bekletildi. Proteaz damlatılarak 35 derecelik etüvde 15 dk tutuldu. Yirmi dk oda ısısında bekleyen dokuların çevresi pap-pen ile çizildi. Ardından distile su ve fosfat tampon çözümü (PBS) ile yıkanan dokulara hidrojen peroksit damlatıldı. Dokular PBS ile yıkandıktan sonra ultra V blok ile muamale edildi. Primer antikor (Anti-CD31, PECAM) damlatılan dokular PBS ile tekrar yıkayıp link solüsyonu ve label ile muamale edildi. Yeniden PBS ile yıkanan dokular kromojende 15 dakika bekletildiler. Ardından PBS ile yıkanan dokular Mayer's hematoksileni ile boyandı. Kontrol ve deney grupları foto ışık mikroskopta değerlendirilip fotograflandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Analizler için katagorik değişkenlerde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal verilerin analizinde ise t testi veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. P değerinin anlamlılık sınırı <0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen bireylerin demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Preeklamsi grubuna ait dokularda göbek kordonunun maternal ve fetal yüzlerindeki vasküler oluşumlarda kuvvetli PECAM-1 tutulumu izlendi. Arterya umbilikalisler (A. umbilikalisler) ve Vena umbilikalis (V. umbilikalis) endotelinde tutulum saptanırken ara dokuyu oluşturan mukoz bağ doku kollajen lifleri ve fibroblastlar ve bunun yanı sıra göbek kordonunu dıştan çevreleyen amniyon epitelinde tutulum gözlenmedi.

Kontrol grubunda ise hem fetal hem de maternal yüz göbek kordonu kesitlerinde A. umbilikalisler ve V. umbilikalis endotel hücrelerinde, mukoz bağ doku kollajen lifleri ve fibroblastları ile amniyon epitelinde tutulum izlenmedi.

Preeklamsi grubunda 30 örnekten 19'unda (%63,33) orta dereceden kuvvetliye kadar değişen derecelerde PECAM-1 tutulumu saptanırken 2 (%36,66) hastadan

Tablo 1: Demografik verilerin karşılaştırılması

	Preeklamsi	Kontrol	p
Yaş	27,28±6,00	26,56±4,82	p>0,05
Gravide	2,56±2,09	2,12±1,13	p>0,05
Parite	1,02±1,56	0,8±0,97	p>0,05
Abortus	0,65 ±0,73	0,46±0,68	p>0,05
Gestasyon yaşı	37,06±2,30	36,20±2,23	p>0,05
VKİ (kg/m ²)	26,66±3,42	31,36±6,56	p>0,05
SKB (mmHg)	164,2±13,12	110,22±6,23	<0,05
DKB (mmHg)	106,32±10,13	66,22±8,12	<0,05
HB (mg/dL)	13,23±2,06	12,20±1,2	>0,05
HTC (%)	36,25±5,25	36,45±2,22	>0,05
PLT (10 ³)	215,52±102,25	315,42±255,84	<0,05
BUN (mg/dL)	20,12±6,20	20,23±5,22	>0,05
Kreatinin (mg/dL)	0,73±0,25	0,45±0,02	>0,05
AKŞ (mg/dL)	85,28±13,36	85,25±15,55	>0,05
AST (U/L)	49,23±50,02	16,35±6,62	<0,05
ALT (U/L)	40,32±45,93	12,56±4,25	<0,05

VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HB: Hemogloblin, HTC: Hematokrit, PLT: Trombosit, BUN: Kan üre azotu, AKŞ: Açlık kan şekeri, AST: Aspartat aminotransperaz, ALT: Alanin aminotransperaz

elde elden örneklerde tutulum zayıftı. Kontrol grubunda ise 30 hastadan elde edilen örnekleri 26'sında (%86,66) zayıf tutulum izlenirken 4 (%13,33) örnekte orta derecede tutulum saptandı (Resim 1). Kontrol ve preeklamsi grubunda yenidoğana ait parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak preeklempside, PECAM-1 ekspresyonunun endotelial disfonksiyona bağlı olarak arttığı düşünülmektedir.

Gruplar arasında demografik verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Ortalama sistolik ve ortalama diyastolik kan basıncı değerleri ortalama trombosit sayısı ortalama aspartat transaminaz ve alanin transaminaz seviyeleri preeklampitik grupta istatistiksel olarak anlamlı miktarda yüksek bulundu.

TARTIŞMA

Günümüzde preeklamsi patofizyolojisinde plasenta yatağında meydana gelen değişiklikler ve endotel hasarı suçlanmaktadır (13,14). Preeklempside ise miyometriyal tabakanın endovasküler trofoblastlar tarafından invazyonu olmamakta ve fizyolojik değişiklikler sadece desidual



Resim 1: Preeklampitik plasenta kesitlerinde plasental villöz endotel hücrelerinde endotel hasarına bağlı kuvvetli PECAM-1 immünopozitivitesini göstermektedir

Tablo 2: Kontrol ve preeklamsi grubunda yenidoğana ait parametrelerin karşılaştırılması

	Kontrol	Preeklamsi	p
Doğum ağırlığı	3070±320	2170±770	<0,05
APGAR 1	7,01±0,16	5,50±1,52	<0,05
APGAR 5	8,92±0,26	7,68±1,62	<0,05

APGAR: A.P.G.A.R (Deri rengi, kalp tepe atımı, uyarıya cevap, kas tonusu, solunum)

spiral amerlerle sınırlı kalmaktadır (15,16). Preeklampsinin oluşmasında yetersiz trofoblastik invazyon ve sonrasında uteroplazental hipoperfüzyon, endotelial iskemi ve endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. İskemi ve hasara uğrayan uteroplazental damarlardaki endotel disfonksiyonu sonucu oluşan değişiklikler ve açığa çıkan bazı maddeler sistemik dolaşıma geçerek yaygın endotel hasarına ve çeşitli organlarda hasara neden olmaktadır (17). Preeklampsideki endotel hasarını tetikleyen mekanizmalar tam olarak halen net bilinmemektedir. Lökosit aktivasyonunun göstergesi olan bazı maddelerin preeklampsi hasta popülasyonunda arttığı gösterilmiştir Nötrofil aktivasyonunun bu oluşumda önemli rolü olduğu bilinmektedir (18).

Lökositlerin damar endoteline bağlanması ve damar dışına çıkması için endotel yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine ihtiyaç vardır. Endotel yüzeyinde bulunan ve lökositlerin endotele bağlanmasını sağlayan başlıca adezyon molekülleri E-selektin (ELAM), hücreler arası yapışma molekülü (ICAM), PECAM ve vasküler hücre yapışma molekülü'dür (VCAM). Ig ailesinden gelen adezyon moleküllerinin vasküler aterosklerozun gelişiminde rol oynadıkları kanıtlanmıştır (17).

Preeklampside nötrofil aktivasyonunun artmasının nedeni endotel yüzeyindeki adezyon moleküllerinin sayıca artmasıdır (11). Adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki salınımı sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Preeklampsi hastalarının serumlarında sitokinlerin seviyelerinin de çeşitli araştırmacılar tarafından yükselmiş olduğu akla getirilirse preeklampside adezyon molekülleri ve dolayısıyla lökosit aktivasyonunun nedeni anlaşılabilir. Preeklampsi hastalarında birer sitokin olan interlökin-6 mRNA arttığını ve bu hastalarda bir adezyon molekülü olan VCAM-1 seviyelerinin arttığını belirtmişlerdir (11). Yirmi yedi normal, 11 preeklampsi sendromlu gebenin katıldığı çalışmada plasental vasküler hastalıklı gebelerde ICAM-1 ve PECAM'nin endotel hücrelerinden mRNA salınımının arttığını tespit etmişlerdir (12). Yirmi preeklampsi gebe ve 20 sağlıklı gebe ele alındığı çalışmada PECAM düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklampsi grubunda artmıştır. Preeklampsi olanlarda endotelial mikropartiküllerinde oluşan artma preeklampsi endotelial hasar teorisini desteklemektedir (4). İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü ile beraber olan pulmoner emboli (PE) olgularda, vasküler endotel büyüme faktörü-1 ve -2 ve PECAM-1 düzeyi yüksek bulunmuş, PE'nin erken saptanması için bir öngörü risk göstergesi değerine sahip olduğu belirtilmiştir (19). Endotelial plasental

vasküler bozukluktaki temel hadisenin endotelial hücre aktivasyonu ve disfonksiyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. VCAM-1, ICAM-1 ve PECAM'nin de preeklampside endotel hücrelerden mRNA salınımının arttığını tespit edilmiştir (12). Kırk nullipar hipertansif gebede ve 40 normotansif gebede PECAM-1 serum düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada PECAM düzeylerinin hastalığın ciddiyetiyle ilişkili bulunmuşlardır. Bu çalışmada gebeliğe bağlı hipertansiyon olan hastalarda ICAM-1 ve PECAM-1 seviyeleri yükselmiştir (20). Başka bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1, Eselectin ve PECAM-1 düzeyleri preeklampsi olan kadın hastalarda, normal kontrol gebe grubu hastalarına nazaran artmıştır (5). Preeklampsi plasentada PECAM-1 ekspresyonunun artması nedeniyle PE'nin patofizyolojisinde bu adezyon moleküllerinin rolünün olduğu başka bir çalışmada da vurgulanmıştır (21). Bizim bulgularımız tüm bu çalışmaları destekler niteliktedir.

Ancak PECAM-1 aktivitesi ile normotansif gebeliklerle PE'li gebelerin kıyaslandığı bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. PECAM-1'in preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan hastalarda normal grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada preeklampsinin patofizyolojisinde veya IUGR'de herhangi bir rolü olduğunu kanıtlamamıştır (11). Trofoblasta bağlı CD31 plasental yatak içerisinde lökosit trafikinde rol oynayabilir. Bu çalışmada normotansif ve preeklampsi hastalarında CD31 boyanma açısından herhangi bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir (22).

SONUÇ

Preeklampside görülen materno plasental vasküler hasarda plateletlerin ve nötrofillerin payı büyüktür. Plateletler yada nötrofillerin trofoblast yada villöz damarına hasar verdikleri tartışmaya açıktır. Bu çalışmanın amacı normal gebeliklerdeki, preeklampsi gebeliklerindeki ve IUGR'deki plasentada hücre adezyon molekülünün düzeyini saptamaktır. PECAM boyaması desidüa villi damarının iç zarı, orta villi, terminal villi ve desidüal damarı bölgesinde yoğun şekilde görülmektedir. Lökosit aktivasyonunun bir göstergesi olan PECAM-1 düzeyleri, normal gebelere göre oranla preeklampsi hastalarının kordon örneklemelerinde belirgin yüksektir. Endotel hasarı arttıkça PECAM-1 bağlanması belirgin olarak artmaktadır. Adezyon moleküllerinden PECAM-1 endotelial ve interstisyel aralıktan eksprese edilmektedir ve preeklampside endotelial hasarına bağlı olarak artmaktadır.

Bir adezyon molekülü olan ve aynı zamanda endotel hasarının ve nötrofil aktivasyonunun işaretleyicisi olan preeklampitik hastaların kordon örneklemelerinde arttığını saptadık. PECAM seviyelerinin preeklampsi gelişimi için prediktif olabileceğini söyleyebiliriz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı alınmıştır, onay numarası: 2003/2.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen bireylerden onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.A., B.G., A.N.D., Konsept: M.A., A.Y., A.N.D., B.G., Dizayn: M.A., N.L., A.N.D., A.Y., B.G., Veri Toplama veya İşleme: M.A., N.L., A.N.D., Analiz veya Yorumlama: M.A., N.L., A.N.D., Literatür Arama: M.A., N.L., A.N.D., Yazan: M.A., A.N.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
2. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Shin JS et al. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2004;19:688-92.
3. Tuzcu ZB, Ascioglu E, Sunbul M, Ozben B, Arıkan H, Koc M. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:533.
4. Gonzalez-Quinter VH, Jimenez J, Wenche JY, Lucia M, Mauro BS, Lavrence BSH et al. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *J. Obstet Gynecol* 2003;189:589-93.
5. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:443-9.
6. Bürk MR, Troeger C, Brinkhaus R, Holzgreve W, Hahn S. Severely reduced presence of tissue macrophages in the basal plate of preeclamptic placentae. *Placenta* 2001;22:309-16
7. Konijnenberg A, van der Post JA, Mol BW, Schaap MC, Lazarov R, Bleker OP et al. Can flow cytometric detection of platelet activation

- early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:434-42.
8. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;1:2152-64.
9. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;12:19-27.
10. Tziotis J, Malamitsi-Puchner A, Vlachos G, Creatas G, Michalas S. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. *BJOG* 2002;109:197-201.
11. Lyall F, Greer IA, Boswell F, Young A, Macara LM, Jeffers MD. Expression of cell adhesion molecules in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Placenta* 1995;16:579-87.
12. Wang X, Athayde N, Trudinger B. Endothelial cell expression of adhesion molecules is induced by fetal plasma from pregnancies with umbilical placental vascular disease. *BJOG* 2002;109:770-7.
13. Caluwaerts S, Vercruysse L, Luyten C, Pijnenborg R. Endovascular trophoblastinvasion and associated structural changes in uterine spiral arteries of the pregnant rat. *Placenta* 2005;26:574-84.
14. Geusens N, Hering L, Verloren S, Luyten C, Drijckoning K, Taube M. Changes in endovascular trophoblast invasion and spiral artery remodelling at term in a transgenic preeclamptic rat model. *Placenta* 2010;31:320-6.
15. Conrad KP, Vill M, McGuire PG, Dail WG, Davis AK. Expression of nitric oxide synthase by syncytiotrophoblast in human placental villi. *FASEB J* 1993;7:1296-76.
16. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3:2007-18.
17. Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, Roberts S, McIntire D, Alexander JM. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:140.
18. Chen Q, Sousa JD, Snowise S, Chamley L, Stone P. Reduction in the severity of early onset severe preeclampsia during gestation may be associated with changes in endothelial cell activation: A pathological case report. *Hypertens Pregnancy* 2016;35:32-41.
19. Thakoordeen S, Moodley J, Naicker T. Serum levels of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR)-1 and -2 in HIV associated preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2017;36:168-74.
20. Zeisler H, Livingston JC, Schatten C, Tempfer C, Knöfler M, Husslein P. Serum levels of adhesion molecules in women with pregnancy-induced hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2001;16:588-92.
21. Erol AY, Nazli M, Elis Yildiz S. Significance of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expressions in preeclamptic placentae. *Endocrine* 2012;42:125-31.
22. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruysse L. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-55.

Laparoscopic Transversus Abdominal Plane Block is Effective in Multimodal Analgesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Laparoskopik Transversus Abdominis Plan Bloğu Laparoskopik Sleeve Gastrektomi için Multimodal Analjezide Etkilidir

● Evrim Kucur Tülübaş¹, ● Hakan Seyit², ● İpek Bostancı¹, ● Güray Demir³, ● Hilal Köşük¹, ● Yasemin Tekdöş Şeker¹,
● Kıvanç Derya Peker², ● Halil Aliş⁴

¹University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Critical Care Medicine, İstanbul, Turkey

²University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

³İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, İstanbul, Turkey

⁴İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Multimodal pain management combined with epidural analgesia and transversus abdominal plane (TAP) block after obesity surgery, reduces side effects of opioids by decreasing its usage and ensuring effective postoperative pain control in obese patients with expanded fat mass. But performing both epidural and TAP block in obese patients is technically difficult, and sometimes it is impossible. Performing the TAP block laparoscopically may be a solution to this technical difficulty. In this study, technical success and efficacy of laparoscopic transversus abdominis plane block in the laparoscopic sleeve gastrectomy was assessed.

Methods: This study was designed as prospectively randomized, double-blinded and placebo-controlled. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) patients underwent TAP infiltration of 30 cc bupivacaine (Group T) or saline (Group S) was administered to bilateral petit and subcostal area in patients underwent laparoscopic sleeve gastrectomy. One hundred sixty five patients were included in the study. All patients were administered with postoperative patient-controlled analgesia device and dosed with tenoxicam 20 mg IV at postoperative 1st and 8th hours. The analgesic requirement, mean pain score, vital parameters of all patients and if any of the patients presented with nausea and vomiting were assessed by an objective observer at postoperative 1st, 6th and 24th hours.

Results: There was no statistically significant difference between age, body mass index, mean duration of operation and gender, laparoscopic TAP block groups ($p>0.05$). When the visual analogue scale score was evaluated, the mean scores of the 1st, 6th, and 24th hours in the control group (Group S) were found as statistically significantly higher than Group T ($p=0.009$, $p=0.002$).

Conclusion: It is noteworthy that reduction of opioid-related side effects by the usage of multimodal analgesic technique, particularly in morbidly obese patients undergoing surgery. In this study, it was projected that laparoscopic TAP block can be applied with high rate of success and reduces postoperative opioid consumption in LSG operations.

Keywords: Morbid obesity, sleeve gastrectomy, analgesia, transversus abdominis plane block

ÖZ

Amaç: Obezite cerrahisinde, epidural analjezi ve transversus abdominal plan (TAP) blok ile yapılan multimodal ağrı yönetimi postoperatif etkili bir analjezi sağlayarak, opioidlerin kullanım sıklığını azaltır ve opioid kullanımına bağlı oluşan yan etkileri en aza indirir. Fakat obez hastalarda hem epidural hem de TAP bloğunu uygulamak teknik olarak zordur, bazen imkansızdır. TAP bloğunun laparoskopik olarak yapılması bu teknik zorluğa bir çözüm olabilir. Bu çalışmada laparoskopik sleeve gastrektomide laparoskopik TAP bloğunun teknik başarısı ve etkinliği değerlendirildi.

Yöntemler: Bu çalışma prospektif olarak randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak dizayn edildi. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) uygulanan hastalarda iki taraflı petit ve subkostal alana 30 cc bupivacain (Grup M) veya salin (Grup S) TAP infiltrasyonu uygulandı. Çalışmaya 165 hasta dahil edildi. Tüm hastalara postoperatif hasta kontrollü analjezi cihazı uygulandı ve postoperatif 1. ve 8. saatlerde iv tenoxicam 20 mg IV uygulandı. Çalışmaya katılan bütün hastaların; analjezik gereksinimi, ortalama ağrı skoru, vital parametreleri ve bulantı, kusma durumları postoperatif 1., 6. ve 24. saatte objektif bir gözlemci tarafından kayıt edildi.

Bulgular: Yaş, vücut kitle indeksi, ortalama ameliyat süresi, cinsiyet açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Görsel analog ölçeği skoru değerlendirildiğinde, kontrol grubunda (Grup S) 1., 6. ve 24. saatlerin ortalama puanları, Grup S'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,009$, $p=0,002$).

Sonuç: Morbid obez hastalarda multimodal analjezi kullanılarak opioid ilişkili yan etkilerin azalması dikkat çekicidir. Bu çalışmada, LSG operasyonlarında laparoskopik TAP bloğunun yüksek oranda başarı ile uygulanabileceği ve postoperatif opioid tüketimini azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Morbid obezite, sleeve gastrektomi, analjezi, transversus abdominis düzlemi

Received/Geliş tarihi: 28.05.2018 | Accepted/Kabul tarihi: 09.10.2018

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Evrim Kucur Tülübaş, University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Critical Care Medicine, İstanbul, Turkey

Phone/Telefon: +90 505 936 03 06 **E-mail/E-posta:** evrim.kucurtulubas@saglik.gov.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9007-8685

Citation/Atıf: Tülübaş Kucur E, Seyit H, Bostancı İ, Demir G, Köşük H, Şeker Tekdöş Y, Peker KD, Aliş H.

Laparoscopic Transversus Abdominal Plane Block is Effective in Multimodal Analgesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:198-203 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180528093003>



INTRODUCTION

Inadequate post-op pain management is an important factor which negatively affects patient recovery and duration of hospital stay. Post-op pain leads to inability to cough, reduction in deep inspiration and pulmonary complications such as atelectasis (1). In addition, it may cause cardiac arrhythmia, hypertension (HT) and myocardial ischemia. With the use of appropriate analgesia methods, reduced morbidity and mortality rates were seen.

The most important advantage of minimally invasive surgery is rapid physical recovery and less post-op pain (2). Thus, laparoscopy is first choice in obesity surgery and laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is a commonly used method. In obese patients; altered pathophysiology, comorbid diseases, particularly presence of sleep apnea syndrome makes post-op pain management more difficult in these patients. Moreover, because of the narcotic analgesics used post-operatively leads to sedation and this in turn leads to hypoventilation and immobilization (3-5). The choice of postoperative pain management method is based on the location of surgery, the surgical procedure, patients general medical condition, patients preference and previous pain experience. For this reason, multimodal analgesia methods were described for a better post-op pain control (6).

In this study; we aimed to demonstrate effectiveness of transversus abdominal plane (TAP) block in post-op analgesia management in American Society of Anaesthesiologists (ASA) III risk group patients who have undergone laparoscopic sleeve gastrectomy in our clinic.

METHOD

After the approval of hospital ethics committee, informed consent was taken from every single patient who are going to take place in this study. In a randomised, double blind way patients were divided in two groups as; patients who were undergone laparoscopic assisted TAP block and who were not, marcaine group (Group M) and saline infusion group (Group S) as control group respectively. Randomization was achieved with short-long rod withdrawal.

Patients who are 18-65 years old, ASA III risk group, with a body mass index (BMI) >40 and who have signed written informed consent form were included into the study. Exclusion criteria were alcohol or drug abuse, presence of contraindication to peripheral nerve block (i.e. allergy

against local analgesics, coagulopathy and skin infection) and previous abdominal surgery.

Anaesthesia Protocol: After the patients were placed on the operation table in ramp position, with the use of three-way electrocardiography, pulse oximeter and blood pressure cuff monitorization was performed. Before induction, premedication was performed with 1 g paracetamol, 100 mg tramadol and 3 mg midazolam IV, if there is no contraindication. According to ideal body weight 2-5 mg/kg propofol and according to actual weight 0.5 mg rocuronium was administered. Effectiveness of intubation was evaluated by end-tidal CO² as respiratory sounds couldn't be evaluated effectively because of obesity. Fentanyl 150 mcg, tramadol 100 mg, ranitidine 50 mg and andosterone 8 mg were routinely administered after intubation. Anaesthesia was maintained by sevoflurane and remifentanyl. Pressure-regulated volume control mode was used in ventilation. The patients were transferred to either post-op anaesthesia care unit or to the surgical ward according to pre-existing co morbid conditions. Mobilization and respiratory physiotherapy was started 2 hours after the operation.

TAP Block Method: To Group M patients; with a bupivacaine (Marcain, Astra Zeneca, UK) 0.25% and saline mixture in 1:1 ratio, TAP block was performed in bilateral petit triangle and bilateral subcostal area with 20 mL and 10 mL respectively. To Group S patients; 20 mL and 10 mL saline was applied to bilateral petit triangle and bilateral subcostal area respectively.

Blunt-tipped peripheral nerve block needle was used for this procedure. For the petite triangle, the solution was injected after double click was felt which is felt while passing through the fascii of m. obliquus externus and musculus obliquus internus. "Doyle's bulge sign" which is formed as musculus transversus abdominis fascia pushes the peritoneum was seen and inexistence of peritoneal penetration was observed. By this way the location of block and its safety was confirmed.

In addition, oblique subcostal block was also performed, as upper abdominal laparoscopy incision is used in LSG. After feeling the passage through the superior fascia of musculus rectus abdominis, the solution was injected. By seeing the bulge sign made by the solution injected, block area and block safety was confirmed. A sharp bulging can be seen on peritoneal wall if the needle was pushed too deep and by this way peritoneal infiltration was prevented.

Post-op Period: Vital signs including mean arterial pressure (MAP) measurements were monitored during post-op period. During post-op period patient-controlled analgesia (PCA) pump was used on all patients. By adding 300 mg tramadol (Contramal, Abdi İbrahim, TR) in 100 mL 0.9% Sodium Chloride Solution PCA solution was prepared. PCA pump was adjusted as 10 mg bolus, 12 min lock out time and no basal infusion. At first hour, 20 mg IV Tenoksikam was administered. Oral intake (water) was started in every patient at 24th hour postoperatively and early mobilization was started. Second dose of iv tenoxicam was administered at 8th hour post-operatively. Post operatively, a bed side visit by anaesthesia specialist was done for every patient at 1st, 6th and 24th hours. In each visit post-op pain level and analgesia requirement was detected by observing consumed Tramadol dose (by observing PCA pump's bolus administration dose) and visual analogue scale (VAS) scores, described as horizontal or vertical line starting with "no pain" and ending with "unbearable pain" were recorded. Moreover, presence of nausea and vomiting was also questioned. University of Health Sciences Bakırköy Sadi Konuk Training and Research Hospital approval was obtained from the ethics committee of clinical trials (Decision no: 2014/17/01).

Statistical Analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis. For assessment of study data descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, minimum, maximum) were used and additionally for comparison of quantitative data for parameters showing normal distribution Student-t test was used for comparison of two groups, for parameters with non-normal distribution Mann-Whitney U test was used for comparison of two groups. For comparison of qualitative data Fisher's exact test and Yates' continuity correction test (Yates' corrected chi-square) were used. Intragroup comparison of parameters with normal distribution repeated measures test (repeated measures analysis of variance) was used and for assessment of binary comparisons Bonferroni correction test was used. For intragroup comparison of parameters with non-normal distribution Friedman Test was used and for binary comparisons Wilcoxon Signed Rank test was used. Significance was evaluated at $p < 0.01$ and $p < 0.05$ levels. Power analysis by using G* Power (v3.1.9) program was performed in order to determine sample size.

A pilot study was done at the beginning of the study by 15 patients from both groups. In these groups VAS pain score change at the last follow up compared to baseline was 3.85 for group S and 1.83 for group M. Effect size was calculated as $W = 0.726$ by using these data and for achieving 80% power at $\alpha = 0.05$ level 31 patients were needed in both groups. 85 patients were included into the study in group S and 80 patients in group M with a total of 165 patients.

RESULTS

Totally, 165 patients were included in the study; eighty-five patients in group S and 80 patients in group M. Demographic characteristics of patients are found as; mean age was 37.88/y (± 10.14) in group S and 37.97 (± 10.61) in group M and no meaningful statistical difference was found ($p = 0.974$). There were 33 men (38.8%) and 52 (61.1%) women in group S. In group M, there was 30 (37.5%) men and 50 (62.5%) women. There was no statistical difference between both groups ($p = 1.000$) (Table 1). In both groups there was no death, anastomotic leaks or bleeding.

BMI was 50.96 (± 8.73) kg/m² for group S and 48.03 \pm 6.77 kg/m² for group M and was not statistically significant ($p = 0.138$). In group S, 33 (38.8%) and in group M, 20 (25%) patients were diabetes mellitus and was not statistically significant ($p = 0.421$). There was 15 (17.6%) patients in group S and 10 (12.5%) patients in group M with HT and was not statistically significant ($p = 0.853$) (Table 2).

MAP was measured as 110.45 \pm 17.68 mmHg for group S and 99.59 \pm 17.73 mmHg for group M at 1st hour ($p = 0.016$), 106.72 \pm 13.69 mmHg for group S and 95.81 \pm 13.34 mmHg

Table 1: Demographic characteristics of patients

		Group S (n=85)	Group M (n=80)	p
Age (year)	Mean \pm SD	37.88 \pm 10.14	37.97 \pm 10.61	^a 0.974
Sex; n (%)	Male	33 (38.2)	30 (37.5)	^b 1.000
	Female	52 (61.1)	50 (62.5)	

^a: Student t-test, ^b: Yates' continuity correction test, SD: Standard deviation

Table 2: Co-morbidity

		Group S (n=34)	Group M (n=31)	p
BMI (kg/m²)	Mean \pm SD	50.96 \pm 8.73	48.03 \pm 6.77	^a 0.138
DM; n (%)		33 (38.8)	20 (25.0)	^b 0.421
HT; n (%)		15 (17.6)	10 (12.5)	^b 0.853

^a: Student t-test, ^b: Yates' continuity correction test, BMI: Body mass index, DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, SD: Standard deviation

for group M at 6th hour ($p=0.002$), 101.82 ± 13.91 mmHg for group S and 93.08 ± 12.11 mmHg for group M at 24th hour ($p=0.009$) and found to be statistically significant ($p<0.05$) (Table 3).

VAS measurements of group S patients at 1st ($p=0.001$) and 6th hour ($p=0.016$) was higher than group M patients and the difference was statistically significant ($p<0.05$); on the other hand VAS measurements at 24th hour ($p=0.489$) were not statistically significant ($p>0.05$) (Figure 1).

There was no statistically significant difference between the groups at 1st ($p=0.849$), 6th ($p=0.089$) and 24th hours ($p=0.200$) when the presence of nausea was questioned (Table 4).

In our study, vomiting rates were not statistically significant between two groups at 1st, 6th and 24th hours ($p>0.05$) (Figure 2).

PCA pump measurements at 1st, 6th and 24th hour were not statistically different between both groups ($p>0.05$) (Table 5).

DISCUSSION

Abdominal wall innervations is maintained by the anterior branches of T7-L1 spinal segment nerves. These nerves

Table 3: Mean arterial pressure (MAP)

	Group S (n=85) Mean \pm SD	Group M (n=80) Mean \pm SD	p
MAP-1st hour	110.45 \pm 17.68	99.59 \pm 17.73	^a0.016*
MAP-6th hour	106.72 \pm 13.69	95.81 \pm 13.34	^a0.002**
MAP-24th hour	101.82 \pm 13.91	93.08 \pm 12.11	^a0.009**

^aStudent t-test, SD: Standard deviation, MAP: Mean arterial pressure

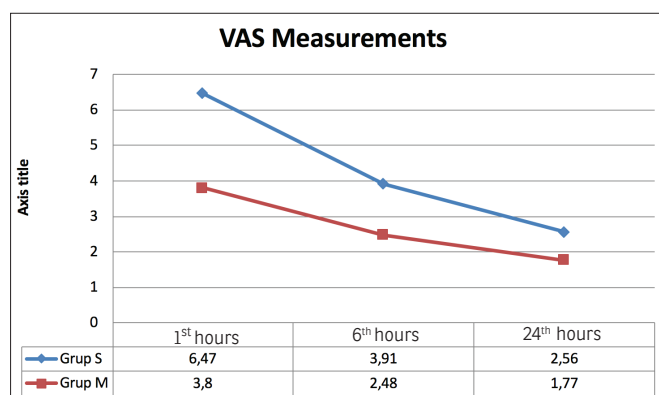


Figure 1: Distribution of visual analogue scale measurements by groups
VAS: Visual analogue scale

move laterally between the transversus abdominis and the internal oblique muscle layers of the abdominal wall. Local anaesthetic infiltration into the petit triangle and transversus abdominis plane via oblique subcostal way blocks these nerves (7). TAP block was first described by Rafi (8) to provide analgesia for anterior and lateral walls of the abdomen, in operations carried out with an abdominal incision. However, rare complications such as intrahepatic injection, intraperitoneal injection, intestinal hematoma and transient femoral nerve injury were reported (9). Later, in 2007 Hebbard et al. (10), have developed ultrasound (USG) guided TAP block approach. However, difficulties occur regarding the USG use in obese patients due to two technical factors. Firstly; deep located

Table 4: Patient who nausea by time

			Group S (n=85) n (%)	Group M (n=80) n (%)	p
Nausea	1 st hour	No	38 (44.7)	31 (38.7)	^b0.849
		Yes	47 (55.2)	49 (61.2)	
	6 th hour	No	40 (47.0)	57 (71.2)	^b0.089
		Yes	45 (52.9)	23 (28.7)	
	24 th hour	No	47 (55.2)	60 (75.0)	^b0.200
		Yes	38 (44.7)	20 (25.0)	

^bYates' continuity correction tet

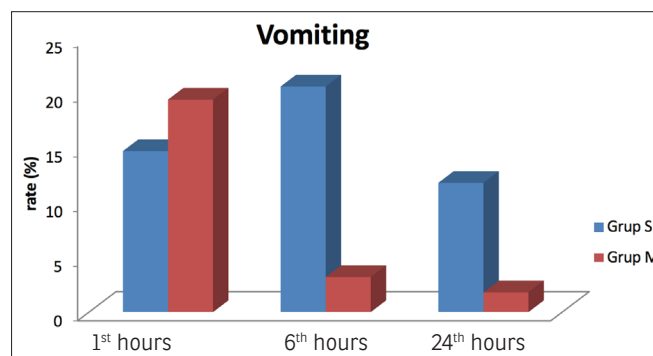


Figure 2: Distribution of vomiting by groups

Table 5: PCA pump measurements

	Group S (n=85) Mean \pm SD (Median)	Group M (n=80) Mean \pm SD (Median)	p
PCA-1st hour	2.26 \pm 1.48 (2)	3.13 \pm 2.01 (3)	^c0.990
PCA- 6th hour	7.85 \pm 5.99 (6)	8.51 \pm 2.08 (8)	^c0.777
PCA-24th hour	14.26 \pm 9.22 (12)	13.19 \pm 8.59 (12)	^c0.650
^fp	0.001**	0.001**	

^cMann-Whitney U Test, ^fFriedman Test, ** $p<0,01$, PCA: Patient-controlled analgesia

nerves and vascular structures could not be seen because of thick fat tissue. Secondly; in morbid obese patients fat tissue causes irregular frequency and thus alteration in the speed of sound and worsens image quality (11). Semi-blind laparoscopy assisted technique was described by Chetwood et al. (12) in 2011. In the same period, as a new technique, pure laparoscopic TAP block was described by Magee et al. (13). In this method the procedure is carried out under direct camera visualization thus it's believed that this will prevent peritoneal penetration and abdominal organ injury. In up to date literature, TAP block has been used as a post-op analgesia method in various operations and its effectiveness has been studied. Similarly, TAP block procedure in morbid obese patients as a post-op analgesia method has also been studied (14). However, this is the first study in the literature regarding TAP block effectiveness in laparoscopic sleeve gastrectomy.

Similar to our study, Albrecht et al. (14) have compared two groups who have undergone laparoscopic gastric bypass operations with or without oblique subcostal TAP block. In both groups local anaesthetic was administered to trocar site. At the end of the study, additional analgesic use in both groups wasn't statistically significant (14). Similarly again, in a study carried out by Niraj et al. (15); comparing post op pain management on patients who have undergone laparoscopic colorectal surgery, patients were divided into three groups. Only TAP block was performed to the first group. To the second group, TAP block was performed and a catheter was placed into the petit triangle and to the third group TAP block was performed and an epidural catheter was placed. There was no statistically significant difference between those three groups regarding post-op tramadol consumption (15). However, in the study of İbrahim et al. (16) USG-guided bilateral oblique subcostal TAP block in LSG was considered as a safe and effective method when compared to port site injection and control group; since it provided significant analgesic effect and reduced side effects associated with opioid usage (16). In our study, there was no statistically significant difference between TAP block group and control group regarding to post-op tramadol consumption.

When Tihan et al. (17) reaserched the effectiveness of laparoscopic TAP block on VAS scores on patients who are older than 65 and have undergone laparoscopic cholecystectomy, have similar results as our study. VAS scores were lower in the TAP block administered group than the control group and this was statistically significant

(17). Moreover, in a study, in which 40 elective caesarean patients divided in two groups as USG guided TAP block performed and without TAP block, it was also shown that post operative VAS scores were statistically significantly lower in TAP block group than the control group (18). In our study, we have found that post-op VAS scores at 1st and 6th hours were statistically significantly lower than the control group in TAP block group.

The relationship between post operative pain and MAP is obvious. In our study, supporting the previous sentence, VAS scores are statistically significantly higher in control group whose MAP scores were also statistically significantly higher.

The side effects, like nausea and vomiting due to opioid usage are important in bariatric surgery patients. In gastric resection surgery these side effects may lead to early postop surgical complications. In a meta-analysis including 14 studies it was reported that TAP block may increase incidence of post-op nausea and vomiting (19). Have compared TAP block with thoracic epidural analgesia in their study and have reported lower rates of post operative nausea and vomiting in TAP block group. However, in our study TAP block had no significant effect on nausea and vomiting.

There is no study found in the literature measuring blood levels of bupivacaine after its administration. However, in a study Kato et al. (20) have performed a patient's TAP block with 40 mL 1% lidocaine and stated that this amount may cause systemic toxicity. Moreover, Griffiths et al. (21) performed USG-guided TAP block after caesarean incision has been closed to a 30 patient group and emphasized that increased plasma ropivacaine concentration may be associated with neurotoxicity. In our study, a total amount of 60 mL 0.25% bupivacaine was used in group M and no complication associated with local anaesthetic was seen.

If we look at weak parts of our study, it can be seen that participant number was low, but with the use of power analysis, we think this is enough for statistical significance. Of course different results may be obtained with a bigger group of patients. Also there was no statistically significant difference in the dose of opioid given to both groups via PCA pump, as long as the lock out time permits. Our main attention was directed to effective dose, not to total demand of the patients, which could be found by looking through total number of demand on PCA pump. In the control group whose VAS score was higher, total number

of demand may be higher. We can clearly say that TAP block effectiveness is significant, as our only objective data is VAS score.

CONCLUSION

In conclusion, we think that using laparoscopy assisted TAP block in laparoscopic sleeve gastrectomy operations, VAS scores can be improved significantly without causing any change on probable complications.

Ethics

Ethics Committee Approval: University of Health Sciences Bakırköy Sadi Konuk Training and Research Hospital approval was obtained from the ethics committee of clinical trials (Decision no: 2014/17/01).

Informed Consent: Informed consent was taken from every single patient who are going to take place in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: E.K.T., H.A., Design: H.S., İ.P., Data Collection or Processing: H.K., Analysis or Interpretation: G.D., Y.T.Ş., Literature Search: E.K.T., H.A., H.S., İ.P., Writing: K.D.P.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123-33.
- Kulen F, Tihan D, Duman U, Bayam E, Zaim G. Laparoscopic partial cholecystectomy: A safe and effective alternative surgical technique in "difficult cholecystectomies". *Ulus Cerrahi Derg* 2016;32:185-90.
- Kamelgard JJ, Kim KA, Atlas G. Combined preemptive and preventive analgesia in morbidly obese patients undergoing open gastric bypass: A pilot study. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:12-6.
- Madan AK, Ternovits CA, Speck KE, Tichansky DS. Inpatient pain medication requirements after laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg* 2005;15:778-81.
- McDonnell JG, O'Donnell B, Curley G, Heffernan A, Power C, Laffey JG. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2007;104:193-7.
- Govindarajan R, Ghosh B, Sathyamoorthy MK, Kodali NS, Raza A, Aronsohn J. Efficacy of ketorolac in lieu of narcotics in the operative management of laparoscopic surgery for morbid obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2005;1:530-5.
- Carney J, Finnerty O, Rauf J, Bergin D, Laffey JG, Mc Donnell JG. Studies on the spread of local anaesthetic solution in transversus abdominis plane blocks. *Anaesthesia* 66;11:1023-30.
- Rafi AN. Abdominal field block: a new approach via the lumbar triangle. *Anaesthesia* 2001;56:1024-6.
- Mukhtar K, Singh S. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block. *Br J Anaesth* 2009;103:900.
- Hebbard P, Fujiwara Y, Shibata Y, Royse C. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (TAP) block. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:616-7.
- Sinha A, Jayaraman L, Punhani D. Efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block after laparoscopic bariatric surgery: a double blind, randomized, controlled study. *Obes Surg* 23;4:548-53.
- Chetwood A, Agrawal S, Hrouda D, Doyle P. Laparoscopic assisted transversus abdominis plane block: a novel insertion technique during laparoscopic nephrectomy. *Anaesthesia* 2011;66:317-8.
- Magee C, Clarke C, Lewis A. Laparoscopic TAP block for laparoscopic cholecystectomy: Description of a novel technique. *Surgeon* 2011;9:352-3.
- Albrecht E, Kirkham KR, Endersby RV, Chan VW, Jackson T, Okrainec A et al. Ultrasound-guided transversus abdominis plane (tap) block for laparoscopic gastric-bypass surgery: a prospective randomized controlled double-blinded trial. *Obes Surg* 2013;23:1309-14.
- Niraj G, Kelkar A, Hart E, Horst C, Malik D, Yeow C et al. Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesia* 2014;69:348-55.
- Ibrahim M., El Shamaa H. Efficacy of ultrasound-guided oblique subcostal transversus abdominis plane block after laparoscopic sleeve gastrectomy: A double blind, randomized, placebo controlled study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* 2014;30:285-92.
- Tihan D, Totoz T, Tokocin M, Ercan G, Koc Calıkoglu T, Vartanoglu T et al. Efficacy of laparoscopic transversus abdominis plane block for elective laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;14:139-44.
- Tülübaş EK, Duman E, Çetingök H. Post-Op Analgesic Efficacy of Transabdominal Rectus Plexus Block with the aid of USG in Cesarean Section. *Istanbul Med J* 2013;14:271-5.
- Xiang Zhao, Yao Tong, Hao Ren , Xi-Bing Ding , Xin Wang, Jia-Ying, Zong et al. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after laparoscopic surgery: a systematic review and metaanalysis. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:2966-97.
- Kato N, Fujiwara Y, Harato M, Kurokawa S, Shibata Y, Harada J. et al. Serum concentration of lidocaine after transversus abdominis plane block. *J Anesth* 2009;23:298-300.
- Griffiths JD1, Le NV, Grant S, Bjorksten A, Hebbard P, Royse C. Symptomatic local anaesthetic toxicity and plasma ropivacaine concentrations after transversus abdominis plane block for Caesarean section. 2013;110:996-1000.

Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Demir Eksikliği Anemisi Açısından Araştırılması

Investigation of Vitamin B12 and Vitamin D Deficiency in Patients with Lower Respiratory Tract Infection in Child Clinic

Emrah Naiboğlu¹, Sezin Naiboğlu¹, Elif Turan¹, Sadık Sami Hatipoğlu¹, Canan Hasbal Akkuş²

¹Bahçelievler Devlet Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocukluk çağıında sık görülen demir eksikliği anemisi (DEA), pediatri pratiğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu ve gereksinimin arttığı çocukluk çağıında tanımlanması ve tedavisi oldukça önemlidir. Bu çalışmamızda çocuk servisinde yatan hastalarda, gözden kaçabilen demir eksikliği anemisi sıklığını araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Hastaların tam kan sayımı prospektif olarak incelenerek yaşa göre anemi insidansı belirlendi. Hastaların hemoglobin, demir ve MCV değerleri incelenerek yaşa göre düşük olanlar ile eş zamanlı demir bağlama kapasitesi artmış olanlar DEA açısından anlamlı kabul edildi. Mentzer indeksi ayırıcı tanıda kullanıldı. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu için yardımcı parametre olarak dikkate alındı. Diğer anemi sebepleri dışlanarak demir eksikliği anemisi olan hastalar belirlendi.

Bulgular: Çalışma Ocak 2018 - Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi çocuk servisinde yatan %38,8'i (n=40) kız, %61,2'si (n=63) erkek olmak üzere toplam 103 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları 1 ile 166 ay arasında değişmekte olup, ortalama 24,2±34,7 aydır. Yaşa göre hemoglobin, demir, MCV düşüklüğü ve demir bağlama kapasitesi yüksekliği ile tanı koyduğumuz DEA'si çalışmamızda olguların %16,5'inde (n=17) saptanmıştır.

Sonuç: Demir eksikliği anemisi ülkemiz için hala önemli bir sağlık problemidir. Büyüme ve gelişmenin hızlı olduğu aynı zamanda gereksinimin arttığı 0-14 yaş döneminde beslenmenin düzenlenmesi ve beslenmede rolü olan anne eğitimine önem verilmelidir. Herhangi bir sebeple hastane yatışı olan hastalar, anemi yönünden değerlendirilmeli ve demir eksikliği anemisi varsa demir replasman tedavisi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Demir eksikliği anemisi, pediatri, çocuk

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency anemia (IDA) is a common disease of childhood encountered in pediatric clinics. Its diagnosis and treatment are quite important in childhood when the growth and development are fast and the requirements are increased. In this study, our objective was to investigate the incidence of iron deficiency anemia, which might be overlooked in children hospitalized in the pediatric clinic.

Methods: The incidence was prospectively determined with the help of whole blood count, which was evaluated according to the age of patients. The hemoglobin, iron and MCV levels of patients were evaluated and low levels according to the age and increased iron-binding capacity were considered as significant regarding IDA. The Mentzer index was used for differential diagnosis. Since ferritin is also an acute-phase reactant, it is taken into consideration as an adjuvant parameter for the diagnosis. The patients with iron deficiency anemia were determined while other anemia causes were excluded.

Results: A total of 103 patients 40 females (38.8%) and 63 males (61.2%), who were hospitalized between January 2018 and April 2018 in the Pediatric Clinic of Bahçelievler State Hospital, were included in the study. The ages of children were between 1 and 166 months with an average of 24.2±34.7 months. A total of 17 patients (16.5%) were diagnosed with IDA considering the low hemoglobin, iron and MCV levels and increased iron-binding capacity.

Conclusion: Iron deficiency anemia is still an important health problem for our country. The nutrition should be properly regulated and the importance of the education of mothers should be emphasized in the 0-14 age group, in which there are rapid growth and development and the requirements are increased. Patients hospitalized for any reason should be evaluated for anemia and iron replacement therapy should be initiated in cases diagnosed with iron deficiency anemia.

Keywords: Iron deficiency anemia, pediatrics, child

Geliş tarihi/Received: 04.06.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 24.06.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Emrah Naiboğlu, Bahçelievler Devlet Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 505 562 44 87 **E-posta/E-mail:** emrahnaiboglu@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9017-6752



Atıf/Citation: Naiboğlu E, Naiboğlu S, Turan E, Hatipoğlu SS, Hasbal Akkuş C. Çocuk Servisinde Yatan Hastaların Demir Eksikliği Anemisi Açısından Araştırılması. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:204-8 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180604094058>

GİRİŞ

Demir eksikliği (DE) tüm dünyada en sık rastlanan besinsel eksiklik olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) gelişmekte olan ülkelerdeki 0-4 yaş çocukların %30, 5-14 yaş arası çocukların ise %48'i anemidir (1). Ülkemizden çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DE anemisi (DEA) sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir (2,3). Sağlıklı kişilerde eritrosit sayısının azalması veya hemoglobin (Hb) miktarının o yaş için belirlenen normal Hb miktarının 5 persentilinin altında olması anemi olarak kabul edilmektedir.

Anemi, yaş ve cinsine göre normal kabul edilen Hb, hematokrit ya da eritrosit sayısının iki standart sapma altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. DSÖ 6 ay-6 yaş arası çocuklarda 10,5 gr/dL, 6-14 yaş arası çocuklarda ise 11,5 gr/dL altındaki Hb değerlerini anemi olarak kabul etmektedir (4). DEA'nın toplum sağlığı açısından en ciddi olumsuz sonucu, tedavi ile düzelmeyebilen motor mental geriliktir (5,6). Gelişmenin hızlı olduğu ve gereksinimin arttığı dönemlerde profilaktik olarak ve aneminin doğrulandığı durumlarda tedavi edici olarak demir desteği ve tedavisi verilmektedir (7). DE'inin erken evrelerinde, anemi görülmeyebileceğinden, hastalar, normal bulgularla gelebilir. Hb düzeyinin 6-10 g/dL olduğu hafif ve orta dereceli anemide yalnızca huzursuzluk, iştahsızlık ve halsizlik görülebilir. Ancak aneminin daha ileri düzeyde olduğu durumlarda taşikardi, kardiyak dilatasyon, kalpte üfürüm, bacaklarda ağrı, anoreksi (büyüme geriliği), pika (toprak yeme), pagofaji, anguler stomatit, atrofik glossit, gastrik asiditede azalma, eksüdatif enteropati, malabsorbsiyon, kas iskelet sisteminde egzersiz intoleransı, tırnak ve saçlarda kolay kırılma, kaşık tırnak, angüler stomatit, dil papillalarında atrofi, düz ve parlak dil, fiziksel performansda azalma, enfeksiyonlara artmış yatkınlık, T lenfosit fonksiyonlarında bozukluk, lökosit transformasyonunda azalma, lökosit öldürme fonksiyonlarında azalma, lökosit miyeloperoksidozunda azalma, deri hipersensitivitesinde azalma, mavi sklera, kaşık tırnak görülür. Ayrıca doku DE, anemi olmasa da dikkat eksikliği, huzursuzluk, öğrenme güçlüğü gibi nörolojik ve zihinsel fonksiyonları etkilemektedir. İleri evrelerde komplikasyon olarak bayılmalar, ventrikül hipertrofisi ve dilatasyon izlenebilir.

Anemi saptandığında ilk yapılacak iş, diğer serileri değerlendirmektir. Pansitopeni primer kemik iliği yetersizliğini veya immünolojik bir yıkımı düşündürür. İzole

anemi ise eritrosit yapımında azalma, eritrosit yıkımında artma (hemoliz) veya kan kaybına bağlı olabilir. Eritrosit yapımında azalma; anemiye beklenen retikülosit yanıtında da azalma (retikülositopeni) ile karakterizedir. İndirekt bilirubinde ve laktat dehidrogenazda artma hemolizi düşündürür. Düşük serum haptoglobulin düzeyi ve idrarda hemosiderin varlığı da hemolizi düşündüren bulgulardır; ancak bu testler pratikte kolay uygulanabilir testler değildir. Anemik bir hastada sarılık ve hemoliz bulguları varsa Direkt Coombs testi yapılmalıdır. Retikülositi yüksek, hemoliz bulguları olmayan hastalarda ise kanama düşünülmelidir. Kan kaybı ve hemoliz bulguları olmayan hastalarda ileri değerlendirmeler için eritrosit indeksleri yol göstericidir. Ortalama eritrosit boyutunu gösteren ortalama korpüsküler hacim (MCV) ayırıcı tanıda kullanılır. Basit bir kural olarak; 1 yaşından sonra en düşük normal MCV: 70+ hastanın yaşıdır. Adölesanlarda Hb ve MCV değerleri erişkine benzerdir.

Gelişmenin hızlı olduğu ve gereksinimin arttığı dönemlerde profilaktik olarak ve aneminin doğrulandığı durumlarda tedavi edici olarak demir desteği ve tedavisi verilmektedir (7). DEA tedavisinde çocuklar için olağan doz elementel demirin 6 mg/kg/gün, 3 dozda verilmesidir (8). Daha büyük çocuklar ve erişkinlerde yüksek dozlara bağlı intestinal yan etkiler nedeniyle 2-3 mg/kg/gün önerilmektedir (9). Bu tedaviyle genellikle 1 hafta içinde retikülosit sayısı artar, bir ay içinde Hb düzeyi normale gelir ve depoları doldurmak için tedavi 2 ay daha sürdürülür (8).

Bu çalışmada, çocuk servisimizde farklı hastalıkların tedavisi amacıyla yatan hastalardaki DEA sıklığını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmamız Ocak 2018-Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi Çocuk Servisi'nde yatışı yapılan 1 ay-14 yaş arasındaki 103 çocukta yürütüldü. Kronik hastalığı olan veya bilinen kan hastalığı olan çocuklar çalışmaya alınmadı.

Hastaların tam kan sayımı retrospektif olarak incelenerek yaşa göre anemi insidansı belirlendi. Daha sonra Hb, demir ve MCV değerleri incelenerek yaşa göre düşük olanlar ile eş zamanlı demir bağlama kapasitesi artmış olanlar incelendi.

Çalışmada kullanılan yaşa göre anemi değerleri:

1-6 ay: 9,5 gr/dL Hb altındaki değer,

6 ay-2 yaş: 10,5 gr/dL Hb altındaki değer,
2-12 yaş: 11,5 gr/dL Hb altındaki değer,
12-18 yaş: 12 gr/dL Hb altındaki değer.

Yaşa göre Hb değerlerine ek olarak MCV <80 fL, total demir bağlama kapasitesi >480 ug/dL, demir <20 ug/dL olan olgular DEA olarak değerlendirildi. Mentzer indeksi ayırıcı tanıda kullanıldı. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olduğu için yardımcı parametre olarak dikkate alındı. Diğer anemi sebepleri dışlanarak sadece DEA olan hastalar belirlendi. Retrospektif çalışma olmasından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2018-Nisan 2018 tarihleri arasında Bahçelievler Devlet Hastanesi Çocuk Servisi'nde yatan %38,8'i (n=40) kız, %61,2'si (n=63) erkek olmak üzere toplam 103 çocuk ile yapılmıştır. Çocukların yaşları 1 ile 16 ay arasında değişmekte olup, ortalama 24,2±34,7 aydır; olguların %43,7'si (n=45) 1-6 ay arasında, %32'si (n=33) 6 ay-2 yaş arasında, %23,3'ü (n=24) 2-12 yaş arasında ve %1'i (n=1) 12-18 yaş arasındadır (Tablo 1).

Çalışmada çocukların MCV ölçümleri 56,8 ile 95 fL arasında değişmekte olup, ortalama 78,6±7,6'dır. Çocukların %62,1'inin (n=64) MCV düzeyi düşükken, %37,9'unun (n=39) normal düzeydedir. Çocukların demir ölçümleri 1 ile 126 ug/dL arasında değişmekte olup, ortalama 29,3±23,1'dir. Hastaların %48,5'inin (n=50) demir düzeyi 20 ug/dL düşükken, %51,5'inin (n=53) normal düzeyde olduğu görülmüş olup, Hb ölçümleri ise 8 ile 14,5 gr/dL arasında değişmekte olup, ortalama 10,9±1,3'tür (Tablo 2).

Çocukların %31,1'inin (n=32) Hb düzeyi yaşa göre düşükken yani anemi alt sınırının altında iken, %68,9'unun (n=71) normal düzeydedir (Tablo 2).

Yaşa göre Hb, demir, MCV düşüklüğü ile tanı koyduğumuz DEA çalışmamızda olguların %83,5'inde (n=86) DEA görülmezken, %16,5'inde (n=17) DEA görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 1: Yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş ve cinsiyet dağılımı	n (%)
Yaş grupları	
1-6 ay	45 (43,7)
6 ay -2 yaş	33 (32,0)
2-12 yaş	24 (23,3)
12-18 yaş	1 (1,0)
Cinsiyet	
Kız	40 (38,8)
Erkek	63 (61,2)

Hb'nin yaşa göre düşüklüğü, DE (≤ 20) ve MCV düşüklüğü (<80) olan çocuklar belirlendiğinde 17 çocukta DEA görülürken, 86 çocukta görülmemiştir. Tüm yaş grupları dikkate alındığında 6 ay-2 yaş grubunda DEA'nın daha sık olduğu görülmektedir (Tablo 3).

Yaşı 1-6 ay çocukların %24,4'ünde (n=11), 6 ay-2 yaş olanların %36,4'ünde (n=12), 2-12 yaş olanların %37,5'inde (n=9) anemi görülmektedir. Çocukların yaşa göre anemi görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

Çalışmada kızların %40,0'ında (n=16), erkeklerin ise %25,4'ünde (n=16) anemi görülmektedir. Çocukların cinsiyetlerine göre anemi görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Tablo 4).

Yaşı 1-6 ay çocukların %2,2'inde (n=1), 6 ay-2 yaş olanların %30,3'ünde (n=10), 2-12 yaş olanların %25,0'ında (n=6)

Tablo 2: Laboratuvar bulgularının dağılımı

	n (%)	
MCV	Min - maks (Medyan)	56,8-95 (78)
	Ort ± SS	78,62±7,69
	<80 (Düşük)	64 (62,1)
	≥80 (Normal)	39 (37,9)
Demir	Min - maks (Medyan)	1-126 (21)
	Ort ± SS	29,37±23,16
	≤20 (Düşük)	50 (48,5)
	>20 (Normal)	53 (51,5)
Hemoglobin (yaşa göre)	Min - maks (Medyan)	8-14,5 (11)
	Ort ± SS	10,96±1,37
	Anemi var	32 (31,1)
	Anemi yok	71 (68,9)
Demir eksikliği anemisi	Yok	86 (83,5)
	Var	17 (16,5)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, MCV: Ortalama korpüsküler hacim

Tablo 3: Demir eksikliği anemisinin belirlenmesi

	MCV (<80)	Anemi	Demir (≤20)	Demir eksikliği anemisi
Yaş grupları				
1-6 ay	15 (33,3)	11 (24,4)	9 (20,0)	1 (2,2)
6 ay- 2 yaş	29 (87,9)	12 (36,4)	23 (69,7)	10 (30,3)
2-12 yaş	20 (83,3)	9 (37,5)	18 (75,0)	6 (25,0)
12-18 yaş	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Toplam	64 (62,1)	32 (31,1)	50 (48,5)	17 (16,5)

MCV: Ortalama korpüsküler hacim

DEA görülmektedir. Çocukların yaşlarına göre DEA görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Altı ay-2 yaş ve 2-12 yaş grubu çocuklarda DEA görülme oranı, 1-6 ay grubu çocuklardan daha yüksektir (Tablo 5).

Kızların %20,0'ında (n=8), erkeklerin ise %14,3'ünde (n=9) çocukta DEA görülmektedir. Çocukların cinsiyetlerine göre DEA görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

TARTIŞMA

DEA tüm vücut fonksiyonlarını etkileyen sistemik bir hastalık olup, fiziksel ve psikolojik gelişim ve davranış performansı üzerine önemli etkileri olan ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (10).

Çalışmamızda elde ettiğimiz %16,5'lik DEA oranı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerin DEA oranları ile uyumlu görülmektedir. Özellikle 6 ay-2 yaş arasında DEA sıklığının

Tablo 4: Cinsiyete göre yaş gruplarında anemi varlığının değerlendirilmesi

Cinsiyet	Yaş grupları	Anemi			p
		Yok (n=71) n (%)	Var (n=32) n (%)	Toplam (n=103) n (%)	
Kız	1-6 ay	10 (62,5)	6 (37,5)	16 (40,0)	0,697
	6 ay- 2 yaş	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (30,0)	
	2-12 yaş	5 (45,5)	6 (54,5)	11 (27,5)	
	12-18 yaş	1 (100)	0 (0)	1 (2,5)	
	Toplam	24 (60,0)	16 (40,0)	40 (100)	
Erkek	1-6 ay	24 (82,8)	5 (17,2)	29 (46)	0,241
	6 ay- 2 yaş	13 (61,9)	8 (38,1)	21 (33,3)	
	2-12 yaş	10 (76,9)	3 (23,1)	13 (20,6)	
	Toplam	47 (74,6)	16 (25,4)	63 (100)	

Tablo 5: Yaş ve cinsiyete göre demir eksikliği anemisi varlığının değerlendirilmesi

		Demir eksikliği anemisi		p
		Yok (n=86) n (%)	Var (n=17) n (%)	
Yaş grupları	1-6 ay	44 (97,8)	1 (2,2)	0,001**
	6 ay- 2 yaş	23 (69,7)	10 (30,3)	
	2-12 yaş	18 (75,0)	6 (25,0)	
	12-18 yaş	1 (100)	0 (0)	
Cinsiyet	Kız	32 (80,0)	8 (20,0)	0,446
	Erkek	54 (85,7)	9 (14,3)	

diğer yaş gruplarından sık görülmesi ek besine geçme ve inek sütü kullanımının başlanması ile ilişkilendirilmiştir.

Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde 0-17 yaş grubunda 2223 çocukta yapılan bir çalışmada DEA sıklığı %25,8 bulunmuş olup bizim çalışmamıza göre biraz yüksek saptanmıştır. En sık görüldüğü yaş grubu ise çalışmamız ile uyumlu olarak 6 ay -2 yaş grubu olmuştur (11).

Vatandaş ve ark.'nın (12) 6 aylık bebekler üzerinde yaptıkları çalışmada DEA insidansının profilaktik demir desteğinin alınmasıyla büyük oranda (%30'dan %2'ye) düştüğünü bulmuşlardır. Friel ve ark.'nın (13) 2003 yılında yaptığı çalışmada demir desteği alan çocukların, 13. aydaki motor-mental skorlarının daha iyi olduğu tedaviye başlandıktan sonraki 2. aydan itibaren ferritin düzeylerinin anlamlı derecede yükselirken ek demir verilmeyen bebeklerin ferritin düzeyinin düştüğü görülmüştür.

Çocuklarda DEA'nın sebepleri arasında hızlı büyüme sırasında gereksinimin artması, bununla birlikte yetersiz demir alımı ve barsaklardan demir emilimini bozan yiyeceklerle birlikte alınması veya ince barsak parazitleri, anal fissür peptik ülser, kanama diyatezleri akılda tutulmalıdır. Anne sütündeki demirin emilimi diğer gıdalardaki demirden daha iyi emilebildiğinden 1-6 ay arası çocuklarda demir eksikliğine bağlı anemi nadiren görülmektedir (14). Çalışmamızda da bu yaş grubunda demir eksikliğine bağlı belirgin bir anemi saptanmamıştır.

DEA'nın en fazla dikkat çeken özelliği nörokognitif sistem üzerine olan negatif etkileridir. Birçok iyi düzenlenmiş ileriye dönük yapılan çalışma, DE olan çocuklarda motor ve bilişsel gerilik ve duygulanım bozukluklarının görülebildiği gösterilmiştir (15,16). DEA'sı ilerlememiş olan DE'de mental ve motor işlevlerde bozulmaya neden olabilir ve bu etkiler kalıcı olabilir. Çalışmamızda DE oranı %48,5 olup bu grubunda DEA açısından riskli olduğu akılda tutulmalıdır.

Demir eksikliğinin hangi mekanizmayla nörokognitif bozukluklara neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda dopamin reseptör ekspresyonunu azalttığı, miyelinizasyonu bozduğu veya sinir dokusunda görevli çeşitli enzimlerin işlevlerini bozduğu gösterilmiştir (17,18).

Lozoff ve ark. (19) DEA olan çocukların tamamen sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldıklarında daha kolay yorulduklarını, daha az oyun oynadıklarını ve daha tutuk olduklarını göstermiştir. Daha da önemlisi bu etkiler tedaviden 10 yıl sonra da devam etmiştir (20). Çalışmamızda özellikle oyun çağındaki çocuklarda DEA'sı diğer yaş gruplarına

göre daha yüksek sonuçlanmıştır. Bunun dışında son dönemde yapılan bazı çalışmalarda ve 2010 yılında yapılan bir meta-analizde; DEA'nın ateşli konvülsiyonla kuvvetli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (21,22). Yine demir eksikliğinin bir başka önemli, ancak tartışmalı klinik etkisi de immünolojik sistem üzerine olan negatif etkileridir (23,24).

DEA ülkemizi için hala önemli bir sağlık problemidir. Özellikle 1-12 yaş arası çocuklarda aneminin büyüme, gelişme, kognitif fonksiyonları önemli ölçüde etkilemesinden dolayı aneminin erken tanı ve tedavisinin çok önemli olduğuna bir kez daha dikkat çekmek istedik.

SONUÇ

Herhangi bir sebeple hastanede yatan hastalar DEA açısından değerlendirilmeli ve DEA varsa demir replasman tedavisi yapılmalıdır. DEA saptanan olguların tedavisinin yapılmasının ve demir eksikliğinin olumsuz etkilerini önlemenin ülkemiz için bir zorunluluk olduğunu düşünürüz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olmasından ötürü alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olmasından ötürü alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.N., Dizayn: S.N., Veri Toplama veya İşleme: E.T., Analiz veya Yorumlama: E.N., Literatür Arama: S.S.H., C.H.A., Yazan: E.N., S.N.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001:114.
2. Çetin E. İstanbul'da yaşayan çocuk ve adolesanlarda anemi prevalansının araştırılması (Tez). İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1997.

3. Gür E, Yildiz I, Celkan T, Can G, Akkus S, Arvas A, et al. Prevalence of anemia and the risk factors among school children in İstanbul. *J Trop Pediatr* 2005;51:346-50.
4. World Health Organization. Iron deficiency: Indicators for Assessment and Strategies for Prevention. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
5. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics* 2010;126:e427-34.
6. Karabiber H, Özgen Ü, Özcan C, Soylu H, Kutlu O, Sarıbaş S, et al. Demir eksikliği anemili çocuklarda tedavinin mental skor ve uyarılmış potansiyellere etkisi. *UHOD* 2000;10:194-8.
7. Yurdakök K, İnce OT. Çocuklarda demir eksikliği anemisini önleme yaklaşımları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009;52:224-31.
8. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology, 4th Edition. London, UK: Elsevier Academic Press, 2005.
9. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 1994;39:381-90.
10. Pala E, Erguven M, Guven S, Erdogan M, Balta T. Psychomotor development in children with iron deficiency and iron-deficiency anemia. *Food Nutr Bull* 2010;31:431-5.
11. Eroğlu Y, Hiçsönmez G. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesinde anemi sıklığı. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1994;37:267-72.
12. Vatandaş NŞ, Tarcan A, Özbek N, Gürakan B. Altı aylık çocuklarda beslenme şekli ile hemoglobin düzeyi ilişkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:221-5.
13. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked randomise control of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003;143:582-6.
14. Stevens D. Epidemiology of hypochromic anemia in young children. *Arch Dis Child* 1991;66:886-9.
15. Oski FA. The nonhematologic manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1979;133:315-22.
16. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' Developmental test performance. *Acta Paediatr* 2004;93:1391-6.
17. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;69:409-18.
18. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131:568S-79S.
19. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron deficiency anemia. *Child Dev* 1998;69:24-36.
20. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:E51.
21. Idro R, Gwer S, Williams TN, Otieno T, Uyoga S, Fegan G, et al. Iron deficiency and acute seizures: results from children living in rural Kenya and a meta-analysis. *PLoS One* 2010;16:e14001.
22. Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Turk Pediatri Ars* 2015;50:11-9.
23. Idro R, Gwer S, Williams TN, Otieno T, Uyoga S, Fegan G, et al. Iron deficiency and acute seizures: results from children living in rural Kenya and a meta-analysis. *PLoS One* 2010;5:e14001.
24. Kig D, King A. Question 2: Should children who have a febrile seizure be screened for iron deficiency? *Arch Dis Child* 2014;99:960-4.

Effectiveness of Group Aerobic Training on Menstrual Cycle Symptoms in Primary Dysmenorrhea

Primer Dismenorede Grup Aerobik Eğitimin Menstrüel Siklus Semptomları Üzerine Etkinliği

Eda Akbaş, Emin Ulaş Erdem

Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Zonguldak, Turkey

ABSTRACT

Objective: Primary dysmenorrhea is one of the most common gynecological problems among females but the evidence of alternative methods to cope with it is not enough. The aim of this study was to investigate the effectiveness of a four-week group aerobic training program on premenstrual symptoms, menstrual symptoms, emotional state, and quality of life in females with primary dysmenorrhea.

Methods: Participants were randomly assigned to aerobic exercise group (AEG) (n=18) and control group (CG) (n=19). AEG attended to group aerobic training program, three times a week for four weeks while CG did not participate in a regular physical activity. Premenstrual Syndrome scale, Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI), and Short Form-36 (SF-36) were conducted to the participants. The intensity of menstrual symptoms was assessed with visual analogue scale at seven different times within the first three days of menstruation phase. Initial and final assessments were performed in two consecutive months.

Results: Premenstrual symptoms (p=0.012) and some of the menstrual symptoms including low back pain at the beginning of bleeding (p=0.012), and abdominal pain at the second hour decreased (p=0.021) in AEG. Additionally, social aspect domain of SF-36 significantly increased (p=0.044) after exercise while there were no significant differences in BAI, and BDI scores (p>0.05).

Conclusion: Four-week group aerobic training program is effective in reducing premenstrual symptoms contributes to reduce menstrual symptoms and improve quality of life in females with primary dysmenorrhea.

Keywords: Anxiety, depression, menstrual symptoms, pain, premenstrual symptoms, quality of life

ÖZ

Amaç: Primer dismenore, kadınlarda en sık görülen jinekolojik sorunlardan birisidir ancak alternatif başa çıkma yöntemleriyle ilgili kanıtlar yeterli değildir. Bu çalışmanın amacı primer dismenore olan kadınlarda dört haftalık aerobik eğitim programının premenstrüel semptomlar, menstrüel semptomlar, emosyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğini araştırmaktır.

Yöntemler: Katılımcılar randomize olarak aerobik egzersiz grubuna (AEG) (n=18) ve kontrol grubuna (KG) (n=19) ayrıldı. AEG, dört hafta boyunca haftada üç kez aerobik eğitim programına katılırken, KG düzenli bir fiziksel aktiviteye katılmadı. Katılımcılara Premenstrüel Sendrom ölçeği, Beck Anksiyete ölçeği (BAÖ), Beck Depresyon ölçeği (BDÖ) ve Kısa Form-36 (KF-36) uygulandı. Menstrüel semptomların yoğunluğu, vizüel analog skala ile menstrüel fazın ilk üç günü içerisinde yedi farklı zamanda değerlendirildi. İlk ve son değerlendirmeler iki ardışık ayda yapıldı.

Bulgular: Premenstrüel semptomlar (p=0,012) ile kanamanın başlangıcındaki bel ağrısını (p=0,012) ve ikinci saatteki karın ağrısını (p=0,021) içeren bazı menstrüel semptomlar AEG'de azaldı. Ek olarak, KF-36'nın sosyal fonksiyon alanı, egzersizden sonra anlamlı derecede artarken (p=0,044), BAÖ ve BDÖ puanlarında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Primer dismenoreli kadınlarda dört haftalık grup aerobik eğitim programı premenstrüel semptomları azaltmada etkilidir, menstrüel semptomları azaltmaya ve yaşam kalitesini geliştirmeye katkı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, depresyon, menstrüel semptomlar, ağrı, premenstrüel semptomlar, yaşam kalitesi

Received/Geliş tarihi: 21.06.2018 | Accepted/Kabul tarihi: 30.07.2018

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Eda Akbaş, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Health Science, Department of Physiotherapy and Rehabilitation, Zonguldak, Turkey

Phone/Telefon: +90 506 359 90 12 **E-mail/E-posta:** akbas.pt@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-1392-1373

Citation/Atıf: Akbaş E, Erdem EU. Effectiveness of Group Aerobic Training on Menstrual Cycle Symptoms in Primary Dysmenorrhea. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:209-16 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180621103019>



INTRODUCTION

Most of the young females are experiencing menstruation related symptoms, and these can lead to problems in their academic and social life (1,2). In consequence of painful menstruation is perceived as usual, and ordinary by exposed individuals it is difficult to determine the exact prevalence. But estimates range from 45% to 95% (3-5).

Menstrual pain is mostly perceived in the lower abdomen but can spread to the lower back, and/or upper legs. Researches, and clinical investigations have shown that pain is caused by uterine prostaglandins, and overproduced vasopressin (6-8). Other symptoms associated with menstruation include diarrhea, nausea, vomiting, poor concentration, back pain, fatigue, and even syncope (1). Premenstrual symptoms such as abdominal pain, headache, nausea, swelling, tenderness, and anxiety are also frequent in young females (7).

Although menstrual disorders are so frequent in young females most of them do not consult to a proficient, related to the belief of it will not help (9,10). Drugs alleviate pain or symptoms by affecting prostaglandin production in menstruation. Intra-uterine devices may also be used in the management (6). Gynecologists agree that the multidisciplinary approach should be preferred for the management of symptoms (3). Non-pharmacological treatments include herbal products, dietary supplements, nutritional changes, and physical training.

The idea that exercise is effective in preventing, and reducing symptoms has been dominant for many years (1). It is thought that the symptoms may be reduced during exercise as a result of increased metabolism, and blood flow to the uterus. Therapeutic exercise has also been reported to increase endorphin release in the brain, and increase the body's pain threshold (1,8,9). Several observational and fewer experimental studies have reported that physical activity or exercise is associated with a reduction in menstrual symptoms (4,7,9,11-15). But according to the reviewers, the researches in this field are insufficient particularly in assessment processes and methodology (1,8).

This study was planned extensively in the direction of the deficiencies in the literature and the recommendations of the researchers. Our aim was to investigate the effectiveness of a four-week group aerobic training program on premenstrual symptoms, menstrual symptoms, emotional state, and quality of life in females with primary dysmenorrhea.

METHOD

Study Design and Participants

The current research was performed as a prospective, randomized controlled experimental study. This study was carried out with the students staying in Bülent Ecevit University Dormitories which is located in the Black Sea Region of Turkey and the data were collected between September and December 2017. All the subjects volunteered to participate in this research, and signed the informed consent form approved by the Bülent Ecevit University Clinical Research Ethics Committee (Protocol no: 2017-73-09/08).

Females with self-reported dysmenorrhea in the age group of 18-25 participated in this study. Having regular menstrual cycles (21-35 days), and menstrual pain scoring at least 4 on a 10 cm visual analogue scale (VAS) for previous two consecutive months were inclusion criteria. Pregnancy, known genital and chronic diseases, having intra-uterine contraceptive devices and taking oral contraceptive pills during the study were exclusion criteria. Additionally participants in the control group (CG) who participate any regular physical activity during the study and the participants in aerobic exercise group (AEG) who fail to attend at least 10 of 12 sessions would be excluded from the study.

Forty-five eligible participants were randomly assigned to either AEG, (n=23), or CG (n=22) using the paired numbers for AEG and non-paired numbers for CG. Five participants of AEG and three participants of CG have been excluded from the analyses owing to drug use and low attendance to the training sessions. The final sample size was 37, as the sum of 18 participants from AEG, and 19 participants from CG (Figure 1).

Outcome Measurements

Demographic features of the participants, including age (year), weight (kg), height (m) and menstrual history including menarcheal age (year), menstrual interval (day), menstrual duration (day) were recorded at the baseline. Dependent variables including premenstrual symptoms, menstrual symptoms, emotional state and quality of life were conducted in two consecutive menstrual phases by the observers who were masked to group assignment.

Premenstrual Symptoms: Premenstrual Symptoms were assessed with the premenstrual syndrome scale (PMSS)

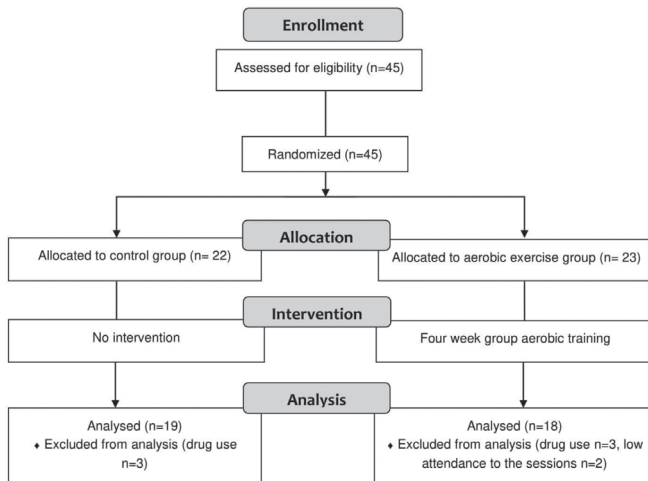


Figure 1: Flow chart

which is a 44-item five-point likert-type scale (16). Scale includes nine dimensions of depressive affect, depressive thoughts, nervousness, sleep changes, anxiety, fatigue, pain, appetite changes, and bloating and total score is the sum of the scores of these nine sub-dimensions. The higher score indicates the greater prevalence of premenstrual syndrome symptoms.

Menstrual Symptoms: An evaluation form was designed to assess the intensity of menstrual symptoms (Appendix). In this form, the intensity of pain, headache, nausea, dizziness, and fatigue parameters were respectively assessed with 10-cm VAS. Upon described of VAS to the participants, seven forms were given to each participant and they were requested to mark the scales at the onset of the bleeding and in the 2nd, 6th, 12th, 24th, 48th, and 72nd hours following the bleeding.

Emotional State: Beck anxiety inventory (BAI) was used to evaluate the anxiety symptoms which is a 21-item self-report questionnaire (17). For the assessment of depressive symptoms, Beck depression inventory (BDI) was used (18). This index is also composed of 21 questions similar to BAI. The higher score indicates a more severe anxiety, and depression according to these scales.

Quality of Life: Short form-36 (SF-36) which is a multidimensional test was used to assess the quality of life of the participants (19). SF-36 is comprised of functional capacity, physical aspects, bodily pain, general health, vitality, social aspect, emotional aspect, and mental health domains and a higher score indicates a better quality of life.

Intervention

Participants in the AEG participated in a four-week group aerobic training program, three times a week during four weeks under the supervision of an experienced physical therapist. The duration of each session was approximately 50 minutes which is comprised five minutes of warming up, 40 minutes of aerobic fitness exercising, and five minutes of cooling down. The trainer demonstrated each exercise using verbal, and visual instructions. All the exercises were performed coordinated in the group.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with SPSS for Windows release 19.0.0/2010 (IBM-SPSS Inc., Chicago, IL). Level of 5 % was used to determine significant differences. Normality tests (visual, and analytical) revealed that continuous variables were not normally distributed. Demographic data, and baseline outcomes of two groups were compared using Mann-Whitney U test. Intra-group analysis of the dependent variables were conducted using Wilcoxon signed-rank test.

RESULTS

The results of this study showed that there were no significant differences between the AEG, and CG in terms of demographic features including age (years), height (cm), weight (kg), and BMI (kg/m²) ($p>0.05$). Groups were also homogeneous based on menarcheal age (year), menstrual interval (day), menstrual duration (day), and the scores of the PMSS, BAI, BDI, SF-36 ($p>0.05$) (Table 1).

PMSS score significantly decreased in the AEG ($p=0.012$) while such outcomes did not change in CG in the second menstrual phase ($p>0.05$) (Table 2).

There were no significant differences between initial and final outcomes in the both of the groups in terms of anxiety and depression scores ($p>0.05$) (Table 2).

Solely, social aspect domain significantly increased in the second menstrual phase in AEG ($p=0.044$) while none of the domains of quality of life changed in CG between two consecutive menstrual phases ($p>0.05$) (Table 2).

According to menstrual symptom outcomes, low back pain at the beginning of the bleeding ($p=0.012$), and abdominal pain at the 2nd hour decreased ($p=0.021$) in AEG after intervention (Table 3). Abdominal pain at the beginning of bleeding ($p=0.032$), and intensity of nausea at the 12th

hour decreased ($p=0.026$) in CG in the second menstrual phase (Table 4). Remaining of menstrual symptoms did not change in the both of the groups ($p>0.05$).

Table 1: Demographic features and initial outcomes of the participants

	AEG (n=18) $\bar{X} \pm SD$	CG (n=19) $\bar{X} \pm SD$	p $\bar{X} \pm SD$
Age (year)	21.10±1.59	21.20±1.47	0.983
Height (m)	1.62±0.05	1.64±0.05	0.475
Weight (kg)	58.70±6.37	56.60±7.96	0.307
BMI (kg/m ²)	22.17±2.18	20.92±3.01	0.120
Menarcheal age (year)	13.40±0.51	13.90±1.29	0.155
Menstrual interval (day)	29.60±0.84	30.35±8.31	0.286
Menstrual duration (day)	6.10±0.87	6.25±1.99	0.914
PMSS	65.60±19.97	62.25±21.27	0.746
BAI	19.00±8.13	13.50±7.79	0.074
BDI	8.80±4.91	12.65±8.70	0.422
SF36-Functional capacity	83.10±16.35	80.00±17.42	0.588
SF36- Physical aspects	58.10±29.56	77.35±29.92	0.061
SF36- Bodily pain	63.60±24.60	70.05±22.56	0.588
SF36- General health	55.70±10.87	55.65±7.86	0.846
SF36- Vitality	51.50±13.66	58.30±11.56	0.169
SF36- Social aspect	65.40±20.45	64.70±21.81	0.812
SF36- Emotional aspect	63.10±31.86	68.25±25.18	0.779
SF36- Mental health	62.60±11.73	58.75±15.98	0.422

BAI: Beck anxiety inventory, BDI: Beck depression inventory, BMI: Body mass index, PMSS: Premenstrual syndrome scale, SF36: Short form health survey, SD: Standart deviation, AEG: Aerobic exercise group, CG: Control group

DISCUSSION

This study revealed that a four-week group aerobic training program is effective at reducing premenstrual symptoms, slightly decreasing menstrual pain, and contributed quality of life of in terms of social aspect of young females with primary dysmenorrhea. However, this training program did not alter the severity of anxiety and depression. Some of the results of this research are consistent with previous reports while some of them contradict.

Although the averages of menarcheal age, menstrual interval, and menstrual duration concerning the participants were regarded within the normal range for premenopausal women, this could not prevent them from experiencing premenstrual and/or menstrual symptoms.

Premenstrual symptoms are known as the common complaints that begin a few days prior to bleeding (10). The results of the previous studies investigating the relationship between physical activity, and premenstrual symptoms are conflicting (20-27). A cross-sectional descriptive analytical study showed that there was no significant relationship between the frequency of premenstrual syndrome (PMS), and physical activity (21). On the contrary, in another study the occurrence of PMS was observed less in the physically active group than of the sedentary group (22). In the current study premenstrual symptoms of the participants diminished after a four-week group aerobic training program. Our findings related to premenstrual symptoms are similar to the results of some previous

Table 2: Intra-group analysis of premenstrual symptoms, anxiety, depression and quality of life scores of the participants

	AEG (n=18)		p	CG (n=19)		p
	Baseline $\pm SD$	Endpoint $\pm SD$		Baseline $\pm SD$	Endpoint $\pm SD$	
PMSS	65.60±19.97	49.90±16.54	0.012*	62.25±21.27	59.25±17.97	0.550
BAI	19.00±8.13	16.30±7.25	0.080	13.50±7.79	13.70±7.71	0.622
BDI	8.80±4.91	7.90±5.10	0.246	12.65±8.70	11.00±6.83	0.431
SF36- Functional capacity	83.10±16.35	83.30±15.90	0.733	80.00±17.42	84.50±13.16	0.593
SF36- Physical aspects	58.10±29.56	63.30±31.83	0.892	77.35±29.92	76.25±26.25	0.892
SF36- Bodily pain	63.60±24.60	68.30±16.82	0.833	70.05±22.56	99.15±13.70	0.977
SF36- General health	55.70±10.87	60.00±10.37	0.396	55.65±7.86	58.15±10.87	0.180
SF36- Vitality	51.50±13.66	61.40±10.46	0.093	58.30±11.56	54.50±13.36	0.283
SF36- Social Aspect	65.40±20.45	70.50±19.31	0.044*	64.70±21.81	65.07±23.10	0.959
SF36- Emotional aspect	63.10±31.86	52.20±40.46	0.091	68.25±25.18	68.26±25.82	0.611
SF36-Mental Health	62.60±11.73	65.60±13.25	0.396	58.75±15.98	59.40±13.65	0.132

* $p<0.05$, BAI: Beck anxiety inventory, BDI: Beck depression inventory; PMSS: Premenstrual syndrome scale; SF36: Short form health survey, SD: Standart deviation, AEG: Aerobic exercise group, CG: Control group

researches that are conducted with aerobic exercise programs (23-25). However different exercising methods, and training durations were conducted in such studies as distinct from our study. Mechanisms of contributing to reduce premenstrual symptoms had been associated with endorphins in the previous reports (9,28,29). Aerobic activity may produce perception of wellness, decrease stress, and diminish premenstrual symptoms by the way of releasing brain chemicals such as endorphins. When a large amount of endorphin is secreted from the brain, it brings happiness, and relief to the individual.

Premenstrual symptoms with the onset of bleeding leave its place to menstrual symptoms. Pain is the most common menstrual symptom, and is perceived especially in the pelvic region, low back, and thighs. During painful menstruation, uterine contraction is constricted by an excessive increase in prostaglandin, which causes vasospasm of uterine arterioles. It may cause ischemia, and cramps in the abdominal area which evoke menstrual pain (30). Several studies have been carried out to investigate the effectiveness of different exercise methods in menstrual pain, and it has been reported that exercise can reduce pain by increasing lung capacity, metabolism, blood flow to uterine, and endorphin hormone release (30). Indeed, although it seems plausible to encourage exercise as a treatment for menstrual pain, researches in this field have not been able to demonstrate sufficient evidence (31). Methodological quality of these studies is weak, and the data obtained from them are not considered as evidence. One lack is that there is no explanation in such trials about the current time of pain assessment or anatomical localization of the pain. It is known that menstrual pain may begin at the beginning of the bleeding, and lasts for three days with increasing or decreasing intensity. Thus, it is not a realistic approach to assess the pain objectively by a single evaluation for the whole menstrual period. Furthermore, it has not been reported in previous studies that this single assessment was conducted either immediately the participants perceived the pain or long after. We planned our study considering this limitation in the literature, and evaluated pain at seven different times for three different anatomical region during the menstrual period. After four weeks of aerobic exercise training low back pain at the beginning of bleeding, and abdominal pain at the 2nd hour decreased in AEG while abdominal pain at the beginning of bleeding, and intensity of nausea at the 12th hour decreased in CG. It is possible to interpret

Table 3: Intra-group analysis of menstrual symptoms of aerobic exercise group

	VAS at beginning (n=18)			VAS after 2 hours (n=18)			VAS after 6 hours (n=18)			VAS after 12 hours (n=18)			VAS after 24 hours (n=18)			VAS after 48 hours (n=18)			VAS after 72 hours (n=18)		
	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P
Abdominal pain (cm)	5.90±3.06	5.20±2.56	0.160	6.00±2.80	4.70±3.06	0.021*	5.10±2.54	4.15±2.51	0.073	4.85±2.63	4.50±2.60	0.445	4.65±2.59	4.48±2.48	0.623	3.59±2.63	2.85±1.91	0.360	2.80±2.05	2.22±2.46	0.173
Low back pain (cm)	6.10±2.81	4.73±2.36	0.012*	5.80±2.55	5.10±2.56	0.172	5.25±2.54	4.70±1.78	0.344	4.65±2.87	4.25±2.51	0.462	4.30±2.66	4.28±2.57	0.933	3.85±2.50	2.95±2.21	0.400	2.70±2.32	1.93±2.13	0.107
Thigh pain (cm)	5.15±3.39	4.35±2.79	0.120	4.15±3.00	4.45±2.65	0.684	4.40±2.76	3.30±2.17	0.173	4.40±3.38	3.05±2.06	0.270	4.15±3.30	2.60±1.82	0.150	3.70±2.88	2.54±2.71	0.233	2.35±2.31	2.02±3.07	0.553
Headache (cm)	5.90±3.23	4.39±3.06	0.888	3.45±3.17	3.15±2.42	0.611	3.85±3.46	2.50±2.56	0.065	2.70±3.56	2.35±3.03	0.752	1.90±2.27	2.00±2.22	0.753	2.00±2.44	1.24±1.78	0.233	1.45±1.77	1.32±1.68	0.916
Nausea (cm)	5.90±3.01	3.09±2.59	0.833	2.70±2.75	1.70±2.01	0.398	2.70±2.87	2.53±2.22	0.917	2.25±3.01	2.90±3.41	0.345	1.75±2.26	1.62±2.46	0.527	1.80±2.39	1.02±1.87	0.458	1.15±1.24	1.20±1.47	0.914
Dizziness (cm)	5.90±5.90	1.40±1.32	0.673	1.80±1.98	1.75±1.58	0.916	1.40±1.88	1.04±1.02	0.680	1.40±2.44	1.40±1.64	0.750	1.70±1.76	1.30±1.56	0.465	1.65±2.13	0.72±1.04	0.168	1.00±1.02	0.42±0.50	0.088
Fatigue (cm)	5.05±2.10	4.75±2.18	0.332	5.50±2.26	4.60±2.01	0.093	5.00±1.95	4.20±1.88	0.173	4.15±2.32	3.75±2.61	0.672	3.50±2.51	3.40±2.30	0.462	3.45±2.83	2.70±2.00	0.309	2.95±2.85	2.44±2.55	0.102

B: Baseline outcome, E: Endpoint outcome, VAS: Visual analog scale, *p<0.05, SD: Standard deviation

Table 4: Intra-group analysis of menstrual symptoms of control group

	VAS at beginning (n=19)			VAS after 2 hours (n=19)			VAS after 6 hours (n=19)			VAS after 12 hours (n=19)			VAS after 24 hours (n=19)			VAS after 48 hours (n=19)			VAS after 72 hours (n=19)		
	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P	B	E	P
Abdominal pain (cm)	5.73±2.57	5.26±2.37	0.032*	4.75±2.69	4.72±2.60	0.791	5.10±2.53	4.75±2.44	0.172	4.42±2.73	4.02±2.97	0.194	3.70±2.75	4.07±3.01	0.168	2.67±2.60	2.22±2.17	0.153	2.01±2.31	1.51±1.63	0.362
Low back pain (cm)	4.77±3.18	4.70±3.19	0.884	4.05±2.98	3.97±2.69	0.667	4.57±3.08	4.38±3.00	0.301	3.92±2.88	3.77±2.91	0.549	3.65±2.65	3.92±2.86	0.365	2.78±2.52	2.58±2.18	0.573	2.15±2.35	1.35±1.64	0.190
Thigh pain (cm)	3.92±2.99	3.97±2.95	0.714	3.22±2.55	2.80±2.39	0.091	3.09±2.80	3.11±2.30	0.782	3.15±2.62	2.75±2.31	0.053	2.90±2.51	3.10±2.66	0.714	2.33±2.19	2.13±1.97	0.608	1.91±1.92	1.36±1.20	0.174
Headache (cm)	3.62±2.90	3.65±2.71	0.535	3.56±3.08	3.39±2.94	0.888	2.54±2.38	2.97±2.39	0.254	2.45±2.18	2.65±2.05	0.375	2.27±2.26	2.47±2.36	0.449	2.21±2.35	2.09±2.19	0.905	2.09±2.07	1.45±1.77	0.261
Nausea (cm)	2.60±2.53	2.57±2.51	0.891	2.30±2.53	1.90±1.98	0.210	2.62±2.45	2.27±2.07	0.572	2.45±2.49	1.80±1.97	0.026*	1.82±2.34	1.67±2.13	0.667	1.57±1.98	1.22±1.77	0.098	1.35±1.82	0.75±1.09	0.173
Dizziness (cm)	2.13±2.56	1.75±2.33	0.171	1.97±2.41	1.87±1.99	0.673	2.20±2.14	1.57±1.93	0.113	2.35±2.39	1.97±1.99	0.500	1.60±2.11	1.45±1.97	0.670	1.87±2.39	1.07±1.61	0.084	1.10±1.51	0.72±1.16	0.293
Fatigue (cm)	4.31±3.03	4.22±2.58	0.722	3.14±2.11	3.47±2.09	0.208	4.06±2.45	3.97±2.38	0.758	3.65±2.25	3.40±1.92	0.461	4.10±2.94	3.82±2.93	0.590	2.72±2.23	2.60±1.94	0.918	2.24±1.85	1.91±1.41	0.384

*p<0.05, B: Baseline outcome, E: Endpoint outcome, VAS: Visual analog scale, SD: Standard deviation

this result as exercising provides positive effects on pain solely at the initial of the menstruation phase. But also the presence of diminished symptoms in the CG makes it difficult to interpret the results objectively. At this point, our opinion is that other factors that we cannot control such as seasonal changes or personal reasons might affect the result. It is not possible to mention on consistency of our results with the previous studies yet the authors did not report sufficient information about the localization or the current time of pain assessment in those reports (9,28,29).

The intensity of premenstrual, and menstrual symptoms may also lead to stress, and mood disturbances in women (30). Yet there is not enough evidence that aerobic exercise is effective in decreasing depression, and anxiety in healthy populations, or patients with psychiatric disorders, some of the previous studies showed that exercise improves general mood, reduces depression, and anxiety levels in women with dysmenorrhea (24,31). However our study exhibited nonsignificant trends of improvement in anxiety, and depression in the participants.

Painful menstrual cramps cause reduction in quality of life during menstruation and future studies should investigate whether quality of life is restored with effective treatment (32,33). The positive effects of exercise training in quality of life in women with dysmenorrhea, and PMS were previously reported (6). In the consistency with literature, social aspect domain of SF-36 significantly increased after intervention in the current study. Although it could not be possible to completely improve the quality of life of our participants in a relatively short time, the outcomes of intervention group showed a rising trend. We think that performing exercises in the form of group training might be effective in order to ensure a faster improvement in the social aspect domain of quality of life. According to our findings, aerobic exercising can be encouraged to achieve a better quality of life in women during menstruation cycle.

There are several studies investigating the possible benefits of physical activity on menstrual complaints, but such studies vary in terms of human population, exercise protocol, training duration, intensity of exercise, and outcome measurements. The reason of that the results of the current study are in contrast with some of the previous studies may be due to that our assessment method is obviously more detailed, and objective compared to such studies.

Study Limitations

The marked limitation of our study was sample size. Dropped out number was more than expected due to drug using in consequence of unbearable menstrual pain, and low attendance to the training sessions.

CONCLUSION

In conclusion, a four week group aerobic training program was effective in reducing premenstrual symptoms, contributed to the pain reduction, and improved quality of life in women with primary dysmenorrhea. However, this training program could not alter depression, anxiety, or menstrual symptoms except pain. We think that the current study is valuable in terms of providing a new approach related to using of more detailed, and objective assessment methods.

Ethic

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bülent Ecevit University (Protocol no: 2017-73-09/08).

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept: E.U.E., Design: E.A., Data Collection or Processing: E.U.E., Analysis or Interpretation: E.U.E., Literature Search: E.U.E., E.A., Writing: E.U.E

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

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

REFERENCES

- Daley AJ. Exercise and primary dysmenorrhoea : a comprehensive and critical review of the literature. *Sports Med* 2008;38:659-70.
- Osayande AS, Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2014;89:341-6.
- Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea. *Pain* 2011;152:1940-1.
- de Oliveira Nunes JM, do Amaral Rodrigues J, de Freitas Moura MS, Batista SRC, Coutinho SKSF, Hazime FA, et al. Prevalence of dysmenorrhea in university students and its relation to school absenteeism, physical exercise and use of medicines. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde* 2013;26:381.
- Sharma P, Malhotra C, Taneja DK, Saha R. Problems related to menstruation amongst adolescent girls. *Indian J Pediatr* 2008;75:125-9.
- Onur O, Gumus I, Derbent A, Kaygusuz I, Simavli S, Urun E, et al. Impact of home-based exercise on quality of life of women with primary dysmenorrhoea. *SAJOG* 2012;18:15-18.
- Rupa Vani K, Veena K, Subitha L, Hemanth Kumar V, Bupathy A. Menstrual Abnormalities in School Going Girls–Are They Related to Dietary and Exercise Pattern? *J Clin Diagn Res* 2013;7:2537-40.
- Brown J, Brown S. Exercise for dysmenorrhoea *Cochrane Database of Systemic Reviews (Online)* 2010;2:142.
- Gamit KS, Sheth MS, Vyas NJ. The effect of stretching exercise on primary dysmenorrhea in adult girls. *Int J Med Sci Public Health* 2014;3:549-51.
- Jahromi M. Premenstrual Syndrome in Adolescents and Body Composition. *Int J Anat Appl Physiol* 2016;2:1-2.
- Abbaspour Z, Rostami M, Najjar S. The effect of exercise on primary dysmenorrhea. *J Res Health Sci* 2006;6:26-31.
- Shahrjerdi S, Shaych Hosaini R. The effect of 8 weeks stretching exercise on primary dysmenorrhea in 15-17 aged high school student girls in Arak. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2010;11:84-91.
- Mohammadi B, Jazi AA, Faramarzi M, Shourabeh FF. The effect of aerobic exercise training and detraining on some of the menstrual disorders in non-athlete students in Lorestan Universities. *HMS* 2012;18:5-12.
- Mahvash N, Eidy A, Mehdi K, Zahra MT, Mani M, Shahla H. The effect of physical activity on primary dysmenorrhea of female university students. *World Appl Sci J* 2012;17:1246-52.
- Dehghanzadeh N, Khoshnam E, Nikseresh A. The effect of 8 weeks of aerobic training on primary dysmenorrhea. *Euro J Exp Bio* 2014;4:380-2.
- Ozturk S, Tannirverdi D, Erci B. Premenstrual syndrome and management behaviours in Turkey. *Aust J Adv Nurs* 2011;28:54.
- Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8:77-100.
- Ulusoy M, Sahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cognit Psychother Internat Quart* 1998;12:163-72.
- Kocuyigit H. Reliability and validity of the Turkish version of short form-36 (SF-36): a study in a group of patients with rheumatic diseases. *Turk J Drugs Ther* 1999;12:102-6.
- Blakey H, Chisholm C, Dear F, Harris B, Hartwell R, Daley AJ, et al. Is exercise associated with primary dysmenorrhoea in young women?. *BJOG* 2010;117:222-4.
- Najafi-Sharjabad F, Borazjani F, Avazzadeh Z. Investigation of prevalence and severity of premenstrual syndrome and its relationship with exercise among female students in Bushehr University of Medical Sciences. *Pajouhan Scie J* 2017;15:50-7.
- Arruda LM, Martins LS, Moreira TR. Assessment of the Symptoms of Premenstrual Syndrome in Physically Active and Sedentary Adult Women. *J Nutr Ther* 2017;5:93-102.
- Yekke Fallah L, Azimi H, Sadeghi T. The Effect of Aerobic and Walking Exercise on Physical and Psychological Symptoms and Pain of Premenstrual Syndrome. *Iran Journal of Nursing* 2013;25:46-55.
- Samadi Z, Taghian F, Valiani M. The effects of 8 weeks of regular aerobic exercise on the symptoms of premenstrual syndrome in non-athlete girls. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2013;18:14-9.

25. Daley A. Exercise and premenstrual symptomatology: a comprehensive review. *J Womens Health* 2009;18:895-9.
26. Tsai SY. Effect of yoga exercise on premenstrual symptoms among female employees in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13:721.
27. Dias M, Kharde NS. Effectiveness of selected relaxation exercises on reducing premenstrual syndrome symptoms among girls. *International Journal of Nursing Care* 2016;4:1-5.
28. Jahromi KM, Gaeini A, Rahimi Z. Influence of a physical fitness course on menstrual cycle characteristics. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:659-62.
29. Shahr-Jerdy S, Hosseini RS, Gh ME. Effects of stretching exercises on primary dysmenorrhea in adolescent girls. *Biomed Hum Kinetics* 2012;4:127-32.
30. Daley A. The role of exercise in the treatment of menstrual disorders: the evidence. *Br J Gen Pract* 2009;59:241-2.
31. Bartley CA, Hay M, Bloch MH. Meta-analysis: aerobic exercise for the treatment of anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;45:34-9.
32. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93:213-7.
33. Kannan P, Chapple CM, Miller D, Claydon LS, Baxter GD. Menstrual pain and quality of life in women with primary dysmenorrhea: Rationale, design, and interventions of a randomized controlled trial of effects of a treadmill-based exercise intervention. *Contemp Clin Trials* 2015;42:81-9.

Appendix

VISUAL ANALOG SCALE FORM FOR MENSTRUAL SYMPTOMS

Please mark the time before going through the following evaluations

- a) Onset the bleeding
- b) After 2 hours
- c) After 6 hours
- d) After 12 hours
- e) After 24 hours
- f) After 48 hours
- g) After 72 hours

Please mark a single point on each ruler according to the amount of your complaint

1. Abdominal Pain

No Pain Unbearable Pain

◆-----◆

2. Low Back Pain

No Pain Unbearable Pain

◆-----◆

3. Thigh Pain

No Pain Unbearable Pain

◆-----◆

4. Headache

No Pain Unbearable Pain

◆-----◆

5. Nausea

No Nausea Unbearable Nausea

◆-----◆

6. Dizziness

No Dizziness Unbearable

No Fatigue Fatigue

◆-----◆

7. Fatigue

Az Gören Hastalarda Charles Bonnet Sendromu Sıklığı

Charles Bonnet Syndrome Prevalence in Patients with Low Visual Acuity

 Cafer Tanrıverdi¹,  Sevil Karaman Erdur¹,  Mehmet Selim Kocabora¹,  Sultan Yıldız²,  Lütfü Hanoğlu²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı görme azlığı olan olgular arasında Charles Bonnet sendromu (CBS) sıklığının araştırılmasıdır.

Yöntemler: İstanbul Medipol Üniversitesi Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran hastalar poliklinik kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Tarama sonucunda en iyi gören gözünün düzeltilmiş görme keskinliği 0,3 ve altında olan takipli hastalar not edilip sonraki kontrollerinde CBS açısından muayene edildi. Görme keskinliği ölçümleri Snellen eşeline göre yapıldı. Şizofreni, depresyon ve alkol kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sadece kompleks görsel halüsinasyonu olan olgular CBS olarak değerlendirildi. Işık çakması ya da ışık hüzmesi gibi basit görsel halüsinasyonu olan olgular CBS kabul edilmedi.

Bulgular: Tarama sonucunda kriterlere uygun görme azlığı bulunan 208 olgu olduğu görüldü. Bu olguların sonraki kontrollerinde yapılan muayene ile CBS bulguları olan 12 olgunun (%5,7) olduğu tespit edildi. Olguların yaş ortalaması 71±1,4 (minimum: 61 - maksimum: 77) yıl bulundu. Bunlardan 7'si (%58,3) kadın, 5'i (%41,7) erkek hasta idi.

Sonuç: CBS az gören hastalar arasında hiç küçümsenmeyecek oranda sık görülen bir hastalıktır. Bu grup hastaların mevcut oküler hastalıklarının getirdiği olumsuz koşulların yanında halüsinasyonlar nedeniyle mediko-sosyal açıdan problem yaşamamaları için hastalığın teşhisinin son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Charles Bonnet sendromu, görme azlığı, görsel halüsinasyon

ABSTRACT

Objective: Investigation of the prevalence of Charles Bonnet syndrome (CBS) among cases with low visual acuity.

Methods: Patients admitted to İstanbul Medipol University Ophthalmology Clinic were investigated retrospectively from the outpatient clinic records. Patients with best corrected visual acuity of 0.3 or less were noted in the screening results, and were examined for CBS at the next follow-up examinations. Visual acuity measurements were done according to the Snellen chart. Patients with schizophrenia, depression and alcohol use were not included in the study. Only cases with complex visual hallucinations were evaluated as CBS. Patients with simple visual hallucinations such as lightning flashes or light rays were not considered to be CBS.

Results: As a result of the investigation, 208 cases compliant with visual loss were detected. In the follow-up examinations of these patients, there CBS findings were observed in 12 patients. The mean age of these cases was 71±1.4 (between 61-77) years. Seven patients (58.3%) were female and 5 patients (41.7%) were male.

Conclusion: CBS is a relatively common disease which should not be underestimated among low vision patients. We think that the diagnosis of the disease is extremely important for avoiding the medico-social problems due to hallucinations as well as the negative conditions caused by the existing ocular diseases of these group of patients.

Keywords: Charles Bonnet syndrome, low visual acuity, visual hallucination

Geliş tarihi/Received: 27.06.2018 | **Kabul tarihi/Accepted:** 18.08.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cafer Tanrıverdi, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Oftalmoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Telefon/Phone: +90 505 657 87 32 **E-posta/E-mail:** dr_cafertanriverdi@yahoo.com.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-2445-6339



Atıf/Citation: Tanrıverdi C, Karaman Erdur S, Kocabora MS, Yıldız S, Hanoğlu L. Az Gören Hastalarda Charles Bonnet Sendromu Sıklığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:217-21 https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180627100210

GİRİŞ

Charles Bonnet sendromu (CBS) oftalmolojik ya da nörojenik nedenlere bağlı ileri derecede iki taraflı görme keskinliği kaybı olan hastalarda herhangi bir psikopatolojinin eşlik etmediği görsel halüsinasyonlarla karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1769 yılında İsviçreli bir filozof ve doğa bilimci olan Charles Bonnet (1720-1793) tarafından tarif edilmiştir. Ancak bu hastalığa ilk olarak De Morsier 1938'de CBS adını vermiştir (1,2).

Tipik CBS'li bireylerde sadece görsel modaliteye ilişkin halüsinasyon deneyimi söz konusudur. Herhangi bir psikiyatrik hastalık ve demans geçmişi görülmez (3). CBS göz ile görme yolları üzerinden görme korteksine uzanan bölümlerde meydana gelen hasar ya da nöronal iletinin azalma durumu ile ilişkilidir. CBS'nin günlük pratiğimizde birçok hastalık ya da klinik durum sonrasında görülebileceğini gösteren yayınlar vardır. Bunlar arasında yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (4), retinitis pigmentosa (5), glokom (6) iskemik optik nöropati (7), katarakt (8), göz kapağı ameliyatları (9), orbita cerrahisi (10), temporal arterit (11) gibi daha sayılabilecek birçok önemli klinik hastalık yer almaktadır. Bu hastalığın iyi tanınması klinik pratikte çok önemlidir. Çünkü psikopatolojik birçok hastalıkla karışabilir. Tanıda gereksiz maliyet ve iş yükü kaybına yol açabilir. Bu hastaların düşük görme keskinliğine sahip olduğunu göz önüne alacak olursak bu hastaların önemli bir kısmının ileri yaşta ve bakıma muhtaç hastalar olduğunu düşünebiliriz. Bu hasta grubunda görsel halüsinasyon gözlenmesi hasta ve yakınları tarafından ilave endişe ve stres kaynağı olabilmektedir.

Klinik muayene esnasında hekimler çoğu zaman az görmeye neden olan primer hastalık üzerinde yoğunlaştığı için CBS gözden kaçabilmektedir. Çalışmamız klinik oftalmoloji pratiğinde az gören hastalarda ortaya çıkabilen CBS sıklığını araştırmayı amaçlamıştır.

YÖNTEM

İstanbul Medipol Üniversitesi Göz Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalar poliklinik kayıtlarında retrospektif olarak tarandı. Tarama sonucunda en iyi gören gözünün düzeltilmiş görme keskinliği 0,3 ve altında olan takipli hastalar not edilip sonraki kontrollerinde CBS açısından muayene edildi. Görme keskinliği ölçümleri Snellen eşeline göre yapıldı. Çalışmamızda görsel halüsinasyon deneyimi olan bireyler İstanbul Medipol Üniversitesi Nöroloji Polikliniği'nde, uzman nörolog tarafından nörolojik

muayenesi yapılarak çalışmaya uygunluğu belirlendi. Şizofreni, depresyon ve alkol kullanımı teşhisi olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Sadece kompleks görsel halüsinasyonu olan olgular CBS olarak değerlendirildi. Işık çakması ya da ışık hüzmeleri gibi basit görsel halüsinasyonu olan olgular CBS kabul edilmediler. Bu çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür. CBS tanısı konulan hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır. Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Onay no: 10840098-242).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences Statistics; Armonk, NY, USA) versiyon 20.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Tarama sonucunda kriterlere uygun görme azlığı bulunan 208 olgu olduğu görüldü. Bu olguların sonraki kontrollerinde yapılan muayene ile CBS bulguları olan 12 olgunun (%5,7) olduğu tespit edildi. Olguların yaş ortalaması 71±1,4 (minimum: 61 - maksimum: 77) yıl bulundu. Bunlardan 7'si (%58,3) kadın, 5'i (%41,7) erkek hasta idi. CBS tanısı konulan hastalarda görme kaybına neden olan oküler hastalık olarak 3 olguda (%25) glokom, 6 olguda (%50) diyabetik retinopati ve 3 olguda (%25) yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olduğu görüldü. Olguların nörolojik muayenesi sonrasında CBS'ye ilaveten bir olguda epileptik nöbetler (%8,3) bir olguda ise demans (%8,3) olduğu görüldü. Tablo 1'de CBS'li olguların klinik tanıları ve görme keskinliği düzeyleri verilmiştir.

TARTIŞMA

CBS görmedeki dejenerasyonla beraber görsel halüsinasyonların ortaya çıktığı klinik bulgular ile karakterize bir hastalıktır. CBS'nin fizyopatolojisi üzerine bir takım teoriler olsa da, hastalıkta görülen halüsinasyonların mekanizması tam olarak bilinmemektedir. En iyi kabul gören hipotezlerden biri olan serbestleşme (releasing phenomena) teorisine göre aferent girdilerin yokluğu ya da baskılanması durumunda santral sinir sisteminde spontane aktivite serbest kalır ve halüsinasyonlar gelişir. Ayrıca bu hastalarda dış dünya gerçekliğinin takibini yapan frontal kaynaklı "gerçeklik izleme" mekanizmalarının da bozulmuş olabileceğini düşünülmektedir (12). Zihnin

Tablo 1: Charles Bonnet sendromu olan olguların klinik özellikleri ve görme keskinliği düzeyleri

No	Yaş	Cinsiyet	Tanı	Sağ göz DGK	Sol göz DGK
1	70	K	Glokom	2 MPS	0,05
2	74	K	Diyabetik retinopati	1 MPS	0,1
3	67	E	Glokom	0,3	ELH
4	71	E	Diyabetik retinopati	0,05	0,05
5	76	E	Glokom	ELH	0,2
6	77	E	YBMD - Demans	0,16	1 MPS
7	70	K	Diyabetik retinopati - Epilepsi	0,2	IH yok
8	65	K	Diyabetik retinopati	0,05	0,1
9	70	K	Diyabetik retinopati	0,2	0,3
10	77	K	YBMD	0,1	0,3
11	74	E	Diyabetik retinopati	ELH	ELH
12	61	K	YBMD	0,1	0,3

E: Erkek, K: Kadın, DGK: Düzeltilmiş görme keskinliği, YBMD: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, IH: Işık hissi, MPS: Metreden parmak sayma, ELH: El hareketi

bir ürünü olan bu halüsinasyonlar hasta kişilerde gerçeklik algısından ayırt edilememektedir (13,14). Görsel halüsinasyon görüntülerinin en yaygın içerik formu insandır (15). Kesik ya da bozulmuş insan yüzleri görülebilir (16). Küçük figürler, geometrik formlar rastlanan görsel halüsinasyon formlarıdır (17,18). Görüntüler aniden ortaya çıkabilir ve günde birden çok kez görülebilir (15,19). Görsel halüsinasyonlar, günlerden aylara uzanan bir periyotta deneyimlenebilir (19,20). 1989'da Gold ve Rabins (21) tanı kriterlerini kompleks şekilli, canlı, persistanya da tekrarlayıcı ve stereotip halüsinasyonların varlığı, iç görünümün tamamen ya da kısmen korunması, primer ve sekonder delüzyonların yokluğu, kognitif fonksiyonların yerinde olması, diğer mental bozuklukların olmaması olarak tanımlamıştır. Ancak Teunisse ve ark. (22) halüsinasyonların stereotipik özelliğinin tanı için şart olmadığını bildirmişlerdir. Görme fonksiyonundaki bozukluk ya da görmede azalma tanı kriterlerinde, CBS'nin ortaya çıkmasında olmazsa olmaz bir neden olarak görülmemektedir (15).

Görmede bozukluk ile CBS'nin ortaya çıkışında güçlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Oftalmolojik muayenede belirlenen iki taraflı görme derecesi yaklaşık 0,3'ten düşük olan bireylerde halüsinasyon riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (23). Bu nedenle çalışmamızda literatüre uygun olarak iyi gören gözü 0,3 ve altında olan bireylerde CBS araştırdık. Bu hastalarda en yaygın görülen görme bozukluğunun yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olduğu düşünülmektedir (24). Çalışmamızda ise ağırlıklı

olarak diyabetik retinopatiye bağlı görme azlığı olan olgular (%50) çoğunluğu oluşturmaktaydı.

CBS olan bireyler akıl hastası olduklarını düşünerek bu klinik sorunlarını göz hekimlerine bahsetmediği düşünülmektedir. Bu durum hastalığın gerçek prevalansının bilinmesini güçleştirmektedir (25). Bu hastalık çok uzun süre önce tanımlanmış olmasına karşın klinisyenler ve hastalar tarafından çok iyi bilinmemekte ve aslında çok da seyrek olmayarak gözükmemekte (26). Yapılan çalışmalarda az gören hastalarda kompleks görsel halüsinasyon görülme oranı %11 ile 15 arasında bildirilmiştir (27).

Bu konuda referans alınabilecek en geniş serili çalışma az görme rehabilitasyon kliniğinde 2565 hasta üzerinde yapılmış olup bu çalışmada hastalığın az gören popülasyondaprevalansı %18,8 olarak bildirilmiştir (28). Jackson ve ark. (29) glokomu olan olgular arasında CBS sıklığını %18,7 olarak bulmuştur. Başka bir çalışmada ise YBMD teşhisi konulmuş, görme oranı 20/80'e eşit ya da daha az olan bireylerin %40'ına CBS teşhisi konulmuştur (30). YBMD teşhisi konmuş 100 kişi ile yapılan olgu-kontrol çalışmasında CBS görülme oranı %13 iken, 360 kişi ile yapılan bir çalışmada CBS görülme oranı %27'ye kadar çıkmaktadır (31).

İki taraflı görme hasarıyla ortaya çıkan bu hastalıkta, bireyler genellikle ileri yaştadır. CBS teşhisi konulan bireyler ortalama 76 yaş civarındadır (30). Çalışmamızda ise CBS olan olguların yaş ortalaması 71±1,4 olarak bulunmuştur. CBS kadın ve erkek bireylerde cinsiyet faktörüne bağlı olmaksızın ortaya çıkmaktadır. Cinsiyet faktörüne ait herhangi bir bulgu rastlanmamıştır (30). Yine çalışmamızda CBS olan olgularda kadın/erkek oranında (7/5) ciddi bir fark görülmedi.

CBS'li olgularda katarakt cerrahisi, koroid neovasküler membranın lazer fotokoagülasyon ile tedavisi, temporal arteritin prednisolon ile tedavisi gibi altta yatan hastalığın tedavi edilmesi sonrasında anlamlı semptomatik iyileşmenin olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (32). Hastalığın tedavisinde hastaya mental bozukluğunun olmadığı yönünde verilen eğitim ve desteklendirme çoğu olguda yeterli olmaktadır (24,33). Medikal tedavide antiepileptiklerin, karbamezepin ve melperon gibi antipsikotik ilaçların denendiği çalışmalar mevcuttur (29,33-35). Medikal tedavilerin çok büyük etkinliği gösterilmemekle birlikte karbamezepinin etkili olduğu yönünde birkaç çalışma mevcuttur (30,36,37). Hanoglu

ve ark.(12) CBS özelliği gösteren iki diyabetik retinopatili olguda diğer tedavilere yanıt alınmaz iken alfalipoik asit ve rivastigmin kombinasyonu ile başarılı sonuç alındığını bildirmiştir.

SONUÇ

CBS gerek klinisyenler gerekse hastalar arasında çok iyi bilinmeyen ancak az gören hastalarda seyrek olmayarak görülebilen klinik bir durumdur. Bu hastaların demans ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklardan ayırt edilmesi kişinin mediko-sosyal yaşantısı açısından önemlidir. Bu hastaların doğru teşhis edilerek gerekli açıklamanın hasta ve yakınlarına detaylı bir şekilde yapılmasının bu hastaların rehabilitasyonunda son derece önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu olgular var olan primer hastalıklarından dolayı genellikle göz kliniklerinde takip ve tedavi olduklarından CBS ihtimalini düşünerek hastalığı sorgulamak göz hekimlerinin görev ve sorumluluğu içindedir. Bu nedenle iki taraflı görme azlığı olan olgularda CBS her zaman akılda tutulmalı ve gerekli sorgulama yapılmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Onay no: 10840098-242).

Hasta Onayı: CBS tanısı konulan hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: L.H., M.S.K., S.Y., C.T., Dizayn: L.H., M.S.K., S.Y., C.T., Veri Toplama veya İşleme: S.Y., C.T., M.S.K., S.K.E., Analiz veya Yorumlama: C.T., S.Y., Literatür Arama: C.T., S.Y., Yazan: C.T., S.Y., S.K.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bonnet C. Essai analytique sur les facultés de l'ame. Cl. Philibert, 1775.
2. Draaisma D. Akılın Çıkmazları. Yapı Kredi Yayınları. 2012;17-44.
3. Bou Khalil R, Richa S. [Psychiatric, psychological comorbidities of typical and atypical Charles-Bonnet syndrome]. *Encephale* 2011;37:473-80.

4. Leandro JE, Beato J, Pedrosa AC, Pinheiro-Costa J, Falcão M, Falcão-Reis F, Carneiro AM. The Charles Bonnet Syndrome in Patients with Neovascular Age Related Macular Degeneration: Association With Proton Pump Inhibitors. *IOVS* 2017;58:4138-42.
5. O'Hare F, Bentley SA, Wu Z, Guymer RH, Luu CD, Ayton LN. Charles Bonnet Syndrome in Advanced Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology* 2015;122:1951-3.
6. Madill SA, Ffytche DH. Charles Bonnet syndrome in patients with glaucoma and good acuity. *Br J Ophthalmol* 2005;89:785-6.
7. Güngör Ö, Kalaycı D, Şahin M, Orhan N, Hasripi H. Bilateral Anterior İskemik Optik Nöropati ile İlişkili Charles Bonnet Sendromu. *Ret - Vit* 2005;13:157-9.
8. Ozcan H, Yucel A, Ates O. Visual Hallucinations in an Old Patient after Cataract Surgery and Treatment. *Eurasian J Med* 2016;48:62-4.
9. Vahdani K, Poon JS, Antoniou E, Giasin O, Makrygiannis G. Charles Bonnet Syndrome Following Eyelid Reconstruction Surgery. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33:229-30.
10. Gander T, Lübbers HT, Zemann W, Jacobsen C. Charles Bonnet syndrome in cranio-maxillofacial surgery: case report. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18:95-8.
11. Sonnenblick M, Neshet R, Rozenman Y, Neshet G. Charles Bonnet syndrome in temporal arteritis. *J Rheumatol* 1995;22:1596-7.
12. Hanoglu L, Yildiz S, Polat B, Demirci S, Tavli AM, Yilmaz N, et al. Therapeutic Effects of Rivastigmine and Alfa-Lipoic Acid Combination in the Charles Bonnet Syndrome: Electroencephalography Correlates. *Curr Clin Pharmacol* 2016;11:270-3.
13. Northoff G, Qin P. How can the brain's resting state activity generate hallucinations? A 'resting state hypothesis' of auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2011;127:202-14.
14. Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, ve ark. Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hallucinations. *J ClinNeurosci* 2007;14:742-6.
15. Podoll K, Osterheider M, Noth J. [The Charles Bonnet syndrome]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1989;57:43-60.
16. Santhouse AM, Howard RJ, fytche DH. Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain* 2000;123:2055-64.
17. Damas-Mora J, Skelton-Robinson M, Jenner FA. The Charles Bonnet syndrome in perspective. *Psychol Med* 1982;12:251-61.
18. Brown GC, Murphy RP. Visual symptoms associated with choroidal neovascularization. Photopsias and the Charles Bonnet syndrome. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1251-6.
19. Schultz G, Melzack R. The Charles Bonnet syndrome: 'phantom visual images'. *Perception* 1991;20:809-25.
20. Rosenbaum F, Harati Y, Rolak L, Freedman M. Visual hallucinations in sane people: Charles Bonnet syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:66-8.
21. Gold K, Rabins PV. Isolated visual hallucinations and the Charles Bonnet syndrome: a review of the literature and presentation of six cases. *Compr Psychiatry* 1989;30:90-8.
22. Teunisse RJ, Cruysberg JRM, Verbeek A, Zitman FG. The Charles Bonnet Syndrome: A Large Prospective Study in the Netherlands. *Br J Psychiatry* 1995;166:254-7.
23. Holroyd S, Rabins PV, Finkelstein D, Lavrisa M. Visual hallucinations in patients from an ophthalmology clinic and medical clinic population. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:273-6.
24. Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998;121:1819-40.

25. Fernandez A, Lichtshein G, Vieweg WV. The Charles Bonnet syndrome: a review. *J Nerv Ment Dis* 1997;185:195-200.
26. Gordon KD, Felfeli T. Family physician awareness of Charles Bonnet syndrome. *Fam Pract* 2018;35:595-8.
27. Menon GJ, Rahman I, Menon SJ, Dutton GN. Complex visual hallucinations in the visually impaired: the Charles Bonnet Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2003;48:58-72.
28. Gordon KD. Prevalence of visual hallucinations in a national low vision client population. *Can J Ophthalmol* 2016;51:3-6.
29. Jackson ML, Drohan B, Agrawal K, Rhee DJ. Charles Bonnet syndrome and glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1005.
30. Batra A, Bartels M, Wormstall H. Therapeutic options in Charles Bonnet syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:129-33.
31. Bartlett JE. A case of organized visual hallucinations in an old man with cataract, and their relation to the phenomena of the phantom limb. *Brain* 1951;74:363-73.
32. Adair DK, Keshavan MS. The Charles Bonnet syndrome and grief reaction. *Am J Psychiatry* 1988;145:895-6.
33. Tong S, Thakor NV. Quantitative EEG analysis methods and clinical applications. Artech House, 2009
34. Fong S, Wing YK. Charles Bonnet syndrome with major depression in a Chinese middle-aged man. *Aust N Z J Psychiatry* 1997;31:769-71.
35. Rovner BW. The Charles Bonnet syndrome. *Geriatrics* 2002;57:45-6.
36. Chaudhuri A. Charles Bonnet syndrome :an example of cortical dissociation syndrome affecting vision? *J Neurosurg Psychiatry* 2000;69:692-709.
37. Chen C, Lin SF, Chong MY. Charles Bonnet Syndrome and Multiple Sclerosis. *Am J Psychiatry* 2001;158:1158-9.

Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastaların Demografik Analizi

Demographic Analysis of Non-variceal Upper Gastrointestinal Hemorrhagic Patients

 Bahri Abaylı¹,  Akkan Avcı²,  Begüm Şeyda Avcı³

¹Seyhan Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Adana, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

ÖZ

Amaç: Amacımız, varisiel olmayan üst gastrointestinal (GIS) kanamalı hastalarımızın demografik özelliklerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Acil tıp kliniğimize 1 Ocak 2017 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran ve endoskopik tanısında varis dışı kanama saptanan 60 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik, laboratuvar ve endoskopik verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) ise kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 64,27±17,90 olarak saptandı. Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, başvuru anında ortalama hemoglobin değerleri 9,54±2,67 g/dL, ortalama platelet değerleri 257,117±95,420/mm³ olarak saptandı. Forrest sınıflamasına göre ise sırasıyla 1 hasta (%1,7) 1A, 3 hasta (%5) 1B, 11 hasta (%18,3) 2A, 8 hasta (%13,3) 2B, 6 hasta (%10) 2C ve 31 hasta (%51,7) 3 olarak tespit edildi.

Sonuç: Üst GIS kanamaları acil serviste dikkatle değerlendirilmesi gereken bir klinik tablodur. Hastaların melena ve hematemez/hematokezya dışında da halsizlik ve baş dönmesi gibi özgün olmayan genel semptomlarla da başvurabilecekleri akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: GIS kanama, acil servis, forrest, endoskopi

ABSTRACT

Objective: Our aim is to evaluate the demographic characteristics of our non-varicose upper gastrointestinal (GIS) bleeding patients.

Methods: The files of 60 patients who applied between January 1 2017 and June 30 2017 and who had endoscopic diagnosis of non-variceal bleeding were retrospectively screened. Demographic, laboratory and endoscopic data of patients were recorded.

Results: A total of 60 patients were included in the study. Thirty-three (55%) of the patients were male and 27 (45%) were female. The mean age of the patients was 64.27±17.90. When the biochemical parameters of the patients are examined at the time of admission, mean hemoglobin values were 9.54±2.67 g/dL and mean platelet counts were 257.117±95.420/mm³. According to the Forrest classification, 1 patient was 1 (1%), 3 patients (5%) were 1B, 11 patients (18.3%) were 2A, 8 patients (13.3%) were 2B, 6 patients (10%) 2C and 31 patients (51.7%) were identified as 3, respectively.

Conclusion: Upper gastrointestinal bleeding is a clinical condition that must be carefully evaluated in the emergency department. It should be kept in mind that patients may also be exposed to non-specific general symptoms, such as weakness and dizziness, as well as melena and hematemes/hematochezia.

Keywords: GIS bleeding, emergency room, forrest, endoscopy

Geliş tarihi/Received: 02.08.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 09.08.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Akkan Avcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana, Türkiye

Telefon/Phone: +90 533 423 03 69 **E-posta/E-mail:** drakkanavci@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-4627-0909

Atıf/Citation: Abaylı B, Avcı A, Avcı BŞ. Varis Dışı Üst Gastrointestinal Kanamalı Hastaların Demografik Analizi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:222-6 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2018.20180802070258>



GİRİŞ

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları Trietz ligamenti ile üst özofagus arasında kalan alandaki kanamaları tanımlamaktadır. Şiddeti kanama miktarına bağlı olarak gizli kanamadan hipovolemik şoka kadar ilerleme sergileyebilir (1). Yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle önemli bir acil başvuru nedenidir (2). Üst GİS kanamaları tüm GİS kanamalarının yaklaşık %80'ini kapsamaktadır. Acil endoskopik tanı ve tedavilere rağmen hala mortalite oranları %2 ile 10 arasında değişmektedir (3). Yıllık insidansı 103/100.000'dir. Hastaneye yatış oranları ABD'de tüm hastane yatışlarının yaklaşık %1'lik kısmını oluşturmaktadır (4).

Ülkemizde üst GİS kanamalarının en sık 3 nedeni peptik ülser hastalığı (duodenum, mide ve anastomoz ülserleri), eroziv gastroduodenit ve özofagus varis kanamalarıdır. GİS kanamalarının yaklaşık %60'undan peptik ülser sorumlu tutulmaktadır (3,5).

Bu çalışmamızda amacımız, non-varisyonel üst GİS kanamalı hastalarımızın demografik özelliklerini değerlendirmektir.

YÖNTEM

Acil Tıp Kliniği'mize 1 Ocak 2017 ile 30 Haziran 2017 tarihleri arasında başvuran ve endoskopik tanısında varis dışı kanama saptanan 96 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Yaşı 18 üzerinde olan, dosya verilerine tam olarak ulaşılan toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi.

On sekiz yaş altında olan, varisyonel kanama saptanan ve dosya verilerine tam ulaşılamayan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, şikayetleri, ilaç öyküleri, vital bulguları, laboratuvar sonuçları, endoskopik verileri ve yatış bilgileri kaydedildi. Forrest sınıflaması kullanılarak endoskopik verileri sınıflandırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizleri için "SPSS for Windows Version 21" paket programı kullanıldı. Veri analizi yapılırken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (Ortalama, standart sapma) ile niceliksel verilerin dağılımında Student t-testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde Mann-Whitney U testi dikkate alınmıştır. Niteliksel değerlendirilmede ki-kare testi kullanıldı. İstatistik verilerin değerlendirilmesinde $p < 0,05$ altında olan veriler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların 33'ü (%55) erkek, 27'si (%45) ise kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $64,27 \pm 17,90$ olarak saptandı (Tablo 1).

Hastaların 23'ünde (%38,3) ek bir hastalık saptanmazken, sırasıyla 13'ünde (21,7) hipertansiyon, 12'sinde (%20) diabetes mellitus ve benzer şekilde 12'sinde (%20) koroner arter hastalığı mevcut idi (Tablo 1).

Hastaların şikayetleri esas alındığında en sık başvuru nedeni kanlı kusma iken ($n=28$, %46,7), siyah dışkılama ikinci sıklıkla ($n=22$, %36,7) görüldüğü tespit edildi. Geriye kalan 10 (%16,7) hastanın ise halsizlik veya baş dönmesi şikayeti ile başvurduğu tespit edildi (Tablo 1).

Hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde, başvuru anında ortalama hemoglobin değerleri $9,54 \pm 2,67$ g/dL, ortalama platelet değerleri $257,117 \pm 95,420$ /mm³ olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Sayı (%)
Cinsiyet	60
Erkek	33 (55)
Kadın	27 (45)
Yaş ortalaması	$64,27 \pm 17,90$
Yaş	$64,27 \pm 17,90$
Nabız	$94,65 \pm 15,83$
Sistolik kan basıncı	$119,17 \pm 26,12$
Diastolik kan basıncı	$70,67 \pm 15,28$
Hemoglobin	$9,54 \pm 2,66$
Hematokrit	$28,78 \pm 7,88$
Platelet	$257,12 \pm 95,42$
Beyaz küre sayısı	$10,80 \pm 3,17$
Glukoz	$163,77 \pm 69,81$
Kan üre azotu	$81,80 \pm 39,17$
Kreatinin	$1,02 \pm 0,54$
ALT	$28,81 \pm 62,77$
AST	$35,13 \pm 59,17$
Şikayet	
Kanlı kusma	28 (46,7)
Siyah dışkılama	22 (36,7)
Halsizlik	4 (6,7)
Baş dönmesi	6 (10)
Ek hastalık	
Yok	23 (38,3)
Hipertansiyon	13 (21,7)
Diabetes mellitus	12 (20,0)
Koroner arter hastalığı	12 (20,0)
Yatış yeri	
Yoğun bakım	42 (70,0)
Servis	28 (30,0)

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

Kırk iki hasta (%70) yoğun bakım ünitesine kabul edilirken 28 hasta (%30) ise gastroenteroloji servisine yatırıldı (Tablo 1).

Hastaların tamamına acile başvuru anından itibaren ilk 24 saat içinde endoskopi yapıldı. Endoskopi sonuçlarına göre en sık mide-duodonal ülser (n=36, %60) saptandı. Forrest sınıflamasına göre ise sırasıyla 1 hasta (%1,7) 1A, 3 hasta (%5) 1B, 11 hasta (%18,3) 2A, 8 hasta (%13,3) 2B, 6 hasta (%10) 2C ve 31 hasta (%51,7) 3 olarak tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2: Endoskopi bulgularına ve forrest sınıflamasına göre hastaların dağılımı

Endoskopi bulgusu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gastroduodonal	17	28,3
Kitle	4	6,7
Mide-duodonal ülseri	36	60
Özofagus ülseri	2	3,3
Polip	1	1,7
Forrest sınıflaması		
Forrest 1A	1	1,7
Forrest 1B	3	5,0
Forrest 2A	11	18,3
Forrest 2B	8	13,3
Forrest 2C	6	10,0
Forrest 3	31	51,7

TARTIŞMA

Üst GİS kanamaları acil serviste karşılaşılan ölümcül seyir izleyebilen önemli bir klinik durumdur (6). Çalışmamızda üst GİS kanamalı hastaların %55'i erkek, %45'inin kadın olduğunu saptadık. Erkek/kadın oranını 1,22/1 olarak tespit ettik. Yalçın ve ark.'nın (5) yapmış oldukları çalışmada erkek/kadın oranını 1,87/1 oranında olduğu saptanmıştır. Yine yapılan benzer çalışmalarda 1,7-2,19/1 oranında tespit edildiği görülmektedir (7-9). Elde ettiğimiz verilere göre kadın cinsiyette görülen bir artış olmasına rağmen halen erkek cinsiyetin kanama açısından daha sık görüldüğü izlenmektedir.

Üst GİS kanamaları her yaş grubunda görülmesine rağmen ileri yaşlarda daha sık görülmektedir (10). Yenigün ve ark.'nın (8) yapmış olduğu çalışmada yaş ortalaması 59,2 olarak saptanmıştır. Yalçın ve ark.'nın (5) çalışmasında 61,1 yaş ortalaması elde etmişlerdir. Yaş ortalamasını 59,9 ile 62,7 arasında olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (11-13). Çalışmamızda yaş ortalaması 64,27±17,90 olarak saptanmıştır. Bu veri literatür verilerine benzerlik göstermektedir ve 60 yaş üzeri olmak üst GİS kanamaları için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Üst GİS kanamaları semptomlarına göre incelendiğinde en sık başvuru nedeninin melena ve kanlı kusma olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Türedi ve ark.'nın (14) 179 hastanın verilerini analiz ettikleri çalışmada % 86 oranında melena, %63,7 oranında ise hematemiz şikayetiyle başvurduklarını tespit etmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada hematemiz ve melena birlikteliği %50 civarında saptanmıştır (15). Diğer bir çalışmada Shennak ve ark. (16) %32 oranında melena, %21 oranında hematemiz ile başvuru oranını saptamıştır. Kendi çalışmamızda elde edilen verilere göre melena ve hematemiz/hematokezya en sık başvuru semptomu olmasına rağmen %16,7 hastanın baş dönmesi ve halsizlik gibi şikayetlerle geldiği tespit edilmiştir. Hastaların ileri yaşlarda olması nörobilişsel yetilerinin disfonksiyone olmasına yol açabilir. Bu durum melena tarifinde zorlanmalarına ve bu konuda öykü vermemelerine neden olmaktadır. Ayrıca ani kan kaybına bağlı olarak henüz melena gelişme süresini tamamlamadan kendini halsizlik ve baş dönmesi gibi şikayetlerle kendini gösterebileceği akılda tutulması gerektiği düşünülmelidir.

Üst GİS kanamalarında hastaların mevcut komorbid hastalıklarının varlığı risk faktörleri arasındadır. Kanamayı etkileyen önemli iki değişkenden biri komorbid hastalıktır (17). Yapılan birçok çalışmalarda komorbid hastalıklar arasında ilk 3 sırayı hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalıkları almaktadır (5,9,13,14). Bu hasta grubunda kullanılan ilaçların ve fizyopatolojik süreçler sonucunda görülen vasküler değişikliklerin (mikro-anjyopatik değişiklikler gibi) kanamalara katkıda bulunduğu ifade edilebilir. Koroner arter hastalarının özellikle anti-koagülan ve anti-trombosit ilaç kullanımları kanama süreçlerine katkıda bulunmaktadır. Çalışmamıza alınan hastaların %61,7'sinin hipertansiyon, diabetes mellitus ya da koroner arter hastalığından en az birine sahip olduğu tespit edilmiştir. Hastaların acil serviste değerlendirilmesinde kanama riski açısından komorbid hastalıklarının mutlaka sorgulanması gerekmektedir.

Üst GİS kanama nedenleri incelendiğinde en sık nedenler arasında ülserler ilk sırada yer alırken, gastritler ikinci sıklıkla izlenmektedir (6). On dört bin ikiyüz altmış beş hastanın analiz edildiği bir çalışmada peptik ülserler %52 oranıyla en sık görülen neden olarak saptanmıştır (4). Ülkemizde Baş ve ark.'nın (13) yapmış oldukları çalışmada ilk sırada ülserler %58,4 oranıyla ilk sırada yer alırken, ikinci sırada eroziv gastritler %29,8 oranıyla yer almıştır. Yalçın ve ark. (5) %63,2 oranında ülser, %16,3 oranında

gastroduedonit tespit etmişlerdir. İki yüz otuz hastanın analizinin yapıldığı diğer bir çalışmada gastroduedonal ülserlerin oranı 71,2 olarak saptanmıştır (9). Thomopoulos ve ark.'nın (18) farklı zaman dilimlerindeki hastaların karşılaştırıldıklarında peptik ülserin GIS kanama nedeninin ilk sırasında yer aldığını ifade etmişlerdir. Kendi çalışmamızda elde edilen verilerde ilk sırada mide ülserlerinin ve ikinci sırada gastroduedonit vakalarının yer aldığını saptadık. Bu sonuçlar literatür verileriyle benzerlik göstermektedir.

Hastaların rekkürens kanama olasılıklarını belirlemede kullanılan sınıflamalardan biri Forrest sınıflamasıdır. Forrest sınıflamasında kanayan ülserler görünümüne göre şu şekilde sınıflanır; 1A, fışkırır tarzda aktif kanama; 1B, sızıntı tarzında aktif kanama; 2A, kanamayan görünür damar; 2B, yapışık pıhtı; 2C, düz pigmente lezyon; 3, kanama bulgusu yok (19,20). Forrest 1A, 1B ve 2A olduğunu gösteren işaretlerin varlığı peptik ülser kanamasında önemlidir. Bu hastalara endoskopik tedavi yapılması gerekir. Forrest 2B olan hastalara ise sadece hastanın durumu kötüleşiyorsa veya devam eden kanamayı düşündüren diğer bulgular varsa endoskopik tedavi önerilmektedir. Yapışık pıhtı temizlendiğinde, bu ülserlerin %30'unda aktif kanama veya görünen damar ortaya çıkabilir. Yine bu hastalara da endoskopik tedavi yapılması gerekir. Forrest 2C ve 3 ülserli olan hastalarda ise tedavi yapmanın bir yararı yoktur (21). Forrest 2A lezyonların rengi tekrar kanama için önemlidir (22). Hastaların endoskopik sonuçlarının Forrest sınıflamasına göre sıklığını irdeleyen ve Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık Forrest 3 grubu hastaları olduğunu saptamışlardır (5,23). 460 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada %63,2 oranında yine Forrest 3 grubu hastalar ilk sırada yer almıştır (24). Bizim çalışmamızda da %51,7 oranıyla Forrest 3 grubu hastaların ilk sırada yer aldığını tespit ettik ve bu sonuçlar literatür verilerine benzerlik göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, üst GIS kanamaları acil serviste dikkatle değerlendirilmesi gereken ve hastaların melena ve hematemez/hematokezya dışında da halsizlik ve baş dönmesi gibi özgün olmayan genel semptomlarla da başvurabilecekleri akılda tutulmalıdır. Ülserler halen en sık sebep olarak karşımıza çıkmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A., A.A., B.Ş.A., Dizayn: B.A., A.A., B.Ş.A, Veri Toplama veya İşleme: B.A., A.A., Analiz veya Yorumlama: A.A., B.Ş.A, Literatür Arama: B.A., A.A., Yazan: B.A., A.A., B.Ş.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Yamada T. Handbook of Gastroenterology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2002;16-8.
2. Hurst JM. Gastrointestinal Bleeding. In: Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, editors. Critical care medicine. Philadelphia: J.B. Lippincott 1988;1271-82.
3. Szura M, Pasternak A. Upper non-variceal gastrointestinal bleeding review the effectiveness of endoscopic hemostasis methods. World J Gastrointest Endosc 2015;7:1088-95.
4. Mungan Z. Üst gastrointestinal sistem kanamaları. In: Ökten A, editor. Gastroenterohepatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri 2001;75.
5. Yalçın MS, Kara B, Öztürk NA, Ölmez Ş, Taşdoğan BE, Taş A. Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Epidemiyolojisi ve Endoskopik Bulguları. Dicle Medical Journal 2016;43:73-6.
6. Günsar F, Akarca US, Yönetçi N, Özütmez Ö, Aydın A, Ersöz G, ve ark. Üst gastrointestinal sistem kanamalı yüz hastanın değerlendirilmesi. Türk J Gastroenterol 1997;8:188-93.
7. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzula JC, Collier K, Mayoral W, Al-Kawas F, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper GI bleeding is exaggerated. Gastrointest Endosc 2004;59:788-94.
8. Yenigün EC, Pirpir A, Aytan P, Ulusal G, Yıldırım İS. Evaluation of the characteristics of patients with upper gastrointestinal system bleeding. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:116-22.
9. Okutur SK, Alkım C, Bes C, Gürbüz D, Kınık Ö, Gültürk E ve ark. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları: 230 olgunun analizi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2007;6:30-6.
10. Di Fiore F, Lecleire S, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Dupas JL, et al. Changes in characteristics and outcome of acute upper gastrointestinal hemorrhage: a com-parison of epidemiology and practices between 1996 and 2000 in a multicenter French study. Eur J Gastroenterology Hepatol 2005;17:641-7.
11. Mino Fugarolas G, Jaramillo Esteban JL, Galvez Calderon C, et al. An analysis of a general prospective series of 3270 upper digestive hemorrhages. Rev Esp Enferm Dig 1992;82:7-15.
12. Altunoğlu EG, Müderrisoğlu C, Erdenen F, Bektaş H, Polat H. Upper Gastrointestinal Bleeding:One Center's Five Years Experience. Istanbul Med J 2012;13:169-75.

13. Baş B, Oymacı E, Dinç B. Evaluation of Results in Patients with Acute Upper Gis Bleeding: A Government Hospital Experience. *J Clin Anal Med* 2015;6:362-5.
14. Türedi S, Gündüz A, Yandı M. An etiological and prognostic evaluation of patients with upper gastrointestinal bleeding from Karadeniz Technical University Department of Emergency Medicine. *Turk J Emerg Med* 2010;10:20-5.
15. Aksöz K, Ünsal B, Akyol Z, Ergün A, Önder G, Gönenç U, ve ark. Üst Gastrointestinal sistem kanamalı 2568 hastanın değerlendirilmesi. *Türk J Gastroenterol* 1995;6:162-4.
16. Shennak MM. Etiology of upper gastrointestinal bleeding in Jordanian patients: A prospective study. *Ann Saudi Med* 1995;15:54-9.
17. Crooks CJ, West J, Card TR. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2013;144:1384-93.
18. Thomopoulos K, Vagenas K, Vagianos C, Margaritis VG, Blikas AP, Katsakoulis EC, et al. Changes in aetiology and clinical outcome of acute upper gastrointestinal bleeding during last 15 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:177-82.
19. Conrad SA. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit Care Med* 2002;30:365-8.
20. Büyükuncu Y. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi. Kalaycı G (ed). *Genel Cerrahi.1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri* 2002;2:1029-49.
21. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. *Gut* 2002;51:iv1-iv6.
22. Huang CS, Lichtenstein DR. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1053-78.
23. Cander B, Ertekin B, Kara H, Gül M, Dünder D, Koçak S, Girişgin S. Acil Servise Gastrointestinal Kanama İle Başvuran Hastalarda Hastane Yatış Süresini Etkileyen Faktörler. *Fırat Tıp Dergisi* 2011;16:51-4.
24. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Riscopo R. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: A randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;55:1-5.

Efficacy of Kinesiological Taping in de Quervain's Tenosynovitis: Case Series and Review of Literature

Quervain Tenosinovitinde Kinezyolojik Bantlamanın Etkinliği: Olgu Serisi ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

İsmail Eralp Kaçmaz, Anıl Koca, Can Doruk Basa, Vadym Zhamilov, Ali Reisoğlu

İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Orthopaedics and Traumatology, İzmir, Turkey

ABSTRACT

Objective: Kinesiological tapes are used for therapeutic purposes to reduce the pain, improve the bioelectrical activity of the muscles, and to reduce the edema. The repetitive movements of the abductor pollicis longus and extensor pollicis brevis muscles result in pain in wrist. This is called De Quervain tenosynovitis. The aim of this study was to investigate the efficacy of kinesiological taping as a conservative treatment method for de Quervain's tenosynovitis.

Methods: Fifteen patients between 20 and 60 years of age who were treated with kinesiological taping for De Quervain's tenosynovitis included in the study. The pain and function scores before and after the implementation of kinesiological taping were gathered from patient files. Pain was measured using the visual analog scale (VAS), and functions were evaluated using the quick disabilities of the arm, shoulder, and hand (Q DASH) score and Michigan Hand Outcomes Questionnaire. The differences between the pre and post-treatment scores were observed to determine the efficacy of kinesiological taping in the treatment of de Quervain's tenosynovitis.

Results: All but three of the 15 patients showed improvement in pain and functional scores (VAS, Q DASH, Michigan). Favorable outcomes were obtained with kinesiological taping in terms of pain and function scores in 12 out of 15 patients included in our study indicates that kinesiological taping is a feasible and useful technique in de Quervain's disease. None of the patients suffered from any complications.

Conclusion: We pointed that kinesiological taping is an effective treatment method for de Quervain's tenosynovitis in terms of pain and function with no complication. According to this study kinesiological taping is a good alternative in the conservative treatment of de Quervain's tenosynovitis.

Keywords: Tenosynovitis, kinesiology, conservative treatment, De Quervain disease

ÖZ

Amaç: Kinezyolojik bantlar ağrıyı azaltmak, kasların biyoelektrik aktivitesini arttırmak ve ödemi azaltmak için terapötik amaçlar için kullanılırlar. Abdüktör pollicis longus ve ekstansör pollicis brevis kaslarının tekrarlayan hareketleri el bileğinde ağrı ile sonuçlanır. Bu durum De Quervain tenosinoviti olarak isimlendirilir. Bu çalışmanın amacı, De Quervain'in tenosinovitinde konservatif bir tedavi yöntemi olarak kinezyolojik bantlamanın etkinliğini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya, De Quervain'in tenosinoviti için kinezyolojik bantlama uygulanmış, 20-60 yaş arası 15 hasta dahil edildi. Kinezyolojik bantlamanın uygulanmasından önceki ve sonraki ağrı ve fonksiyon skorları hasta dosyalarından araştırıldı. Ağrı, visual analog scale (VAS) kullanılarak ölçüldü ve fonksiyonlar, quick disabilities of the arm, shoulder, and hand (Q DASH) ve Michigan Hand Outcomes Questionnaire kullanılarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası puanlar arasındaki fark De Quervain tenosinovitinin tedavisinde kinezyolojik bantlamanın etkinliğini göstermiştir.

Bulgular: On beş hastanın üçü dışında tüm hastaların ağrı ve fonksiyonel skorlarında (VAS, Q DASH, Michigan) düzelme görüldü. Çalışmamızdaki 15 hastanın 12'sinde kinezyolojik bantlamanın fonksiyonel sonuçlar üzerinde olumlu etkisi olduğu gözlemlendi. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi.

Sonuç: Çalışmada kinezyolojik bantlamanın, De Quervain'in tenosinoviti tedavisinde ağrı ve işlev açısından komplikasyona neden olmayan, etkili bir yöntem olduğunu gördük. Bu çalışmaya göre, kinezyolojik bantlama, De Quervain'in tenosinovitinin konservatif tedavisinde iyi bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler: Tenosinovit, kinezyoloji, konservatif tedavi, De Quervain hastalığı

Received/Geliş tarihi: 15.08.2018 | Accepted/Kabul tarihi: 18.01.2019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: İsmail Eralp Kaçmaz, İzmir Tepecik Training and Research Hospital, Clinic of Orthopaedics and Traumatology, İzmir, Turkey

Phone/Telefon: +90 532 775 85 00 **E-mail/E-posta:** dr_eralp@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2736-140X

Citation/Atıf: Kaçmaz İE, Koca A, Basa CD, Zhamilov V, Reisoğlu A. Efficacy of Kinesiological Taping in de Quervain's tenosynovitis: Case Series and Review of Literature. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:227-31 <https://doi.org/10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20180815084330>



INTRODUCTION

De Quervain's disease (radial tenosynovitis) is caused by the entrapment of the tendons in the first dorsal compartment, at the area between the radial styloid and the extensor retinaculum (1). It is known to occur as a result of repetitive motion and overuse. The repetitive gliding movements of the abductor pollicis longus (APL) and extensor pollicis brevis (EPB) muscles result in a thickening of the extensor retinaculum, which leads to an entrapment of the tendons (2,3). This trauma may arise during sports or occupations which involve repetitive wrist movements or during daily tasks. The disease is also common in housewives who are exposed to manual work. The tenosynovitis causes symptoms such as pain at the radial styloid which increases with thumb movements and tenderness over the first dorsal compartment (2). The Finkelstein test, which provokes this pain, is used for diagnostic purposes (3). The disease is usually seen in the 5th and 6th decades, but recent studies show that it is also common during pregnancy and lactation (1).

There is no consensus on the treatment of de Quervain's tenosynovitis. Treatment options include rest, physiotherapy, analgesics, corticosteroid use, thumb spica splinting, and surgical repair (4,5). Kinesiological taping has recently begun to be acknowledged as a conservative treatment option for de Quervain's tenosynovitis. Kinesiological tapes are used for therapeutic purposes to reduce the pain, improve the bioelectrical activity of the muscles, and to reduce the edema (6-8).

Corticosteroid injection is one of the most effective methods of conservative treatment. Harvey et al. (4) reported a success rate of 80% with corticosteroid injection. However, the fact that corticosteroid injections may cause atrophy, hypopigmentation and tendon rupture is an important drawback (9-13).

Splinting with a thumb spica immobilizes the inflamed tissue, and preserves the range of motion and the muscle strength of the finger. However, during this treatment, the immobilization of the healthy connective tissue leads to some physiological and biomechanical changes, which disturbs tissue homeostasis. On the other hand, kinesiological taping supports the inflamed and damaged tissue without immobilizing it (14). Long-term use of splints affects patient comfort and hinders daily activities according to our clinical observation. In contrast, kinesiological taping does restrict hand and finger movements. On the contrary,

according to the application technique, kinesiological taping helps with the thumb movements. This also improves compliance with treatment.

In the literature, kinesiological taping has been shown to accelerate lymphatic drainage by stretching and lifting the skin during thumb movements. The increase in the lymphatic drainage causes the edema and inflammation to resolve more easily. Through these mechanisms, kinesiological taping has become an alternative method for the treatment of radial tenosynovitis (15). In the literature, there is no clear information about the method of taping and its duration in de Quervain's disease.

The hypothesis of the study is that kinesiological taping is a suitable method of treatment for pain and function in de Quervain's tenosynovitis patients.

METHOD

This retrospective study was conducted between March 2017 and September 2017 in the orthopedics and traumatology outpatient clinic of training and research hospital. Twenty patients between 20 and 60 years of age who had symptoms of left or right radial tenosynovitis for 1 month and who were diagnosed with de Quervain's tenosynovitis were included in the study. During the study period, 5 patients who used non-steroidal anti-inflammatory drugs, received physiotherapy, were non-compliant with kinesiological taping or were lost to follow-up were excluded. As a result, the study was conducted with 15 patients who received kinesiological taping for 30 days, with the tapes being replaced with new ones every 7 days. None of the patients received any additional treatment such as splint, corticosteroid injection or exercises. All of the patients were housewives and no one had any sporting activity.

There are several different application methods in the literature. In our study, we preferred a functional support and anti-inflammatory application technique. Two tapes were used. The first was applied with 85% tension while the wrist was in the ulnar deviation and 1. metatarsophalangeal joint in flexion position. The other tape was applied to cover the 1st extensor compartment. The first tape is intended to provide mechanical support to the APL and EPB tendons, while the second tape is intended to demonstrate anti-inflammatory effect (Figure 1).

The pain and function scores before and after the implementation of kinesiological taping were gathered from

patient files. Pain was measured using the visual analog scale (VAS) , and functions were evaluated using the quick disabilities of the arm, shoulder, and hand (Q-DASH) score (16) and Michigan Hand Outcomes Questionnaire (17). The differences between the pre and post-treatment scores were observed to determine the efficacy of kinesiological taping in the treatment of de Quervain's tenosynovitis. The present study protocol was reviewed and approved by the hospital ethics committee (10.01.2018: 69).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS 24.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States)

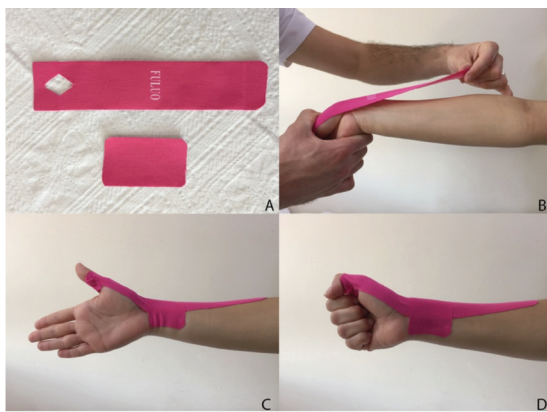


Figure 1: Taping procedure

Table 1: Patients' scores

No	Age (years)	Affected side	VAS.0	VAS.30	Q DASH.0	Q DASH.30	MICHIGAN.0	MICHIGAN.30
1	33	Left	8	7	61.4	90.9	40	22
2	38	Left	6	4	52.3	29.5	58	61
3	38	Left	10	8	86.4	70.5	11	41
4	51	Right	8	4	84.1	43.2	34	78
5	60	Left	10	9	95.5	86.4	18	24
6	42	Left	10	2	65.1	59.1	42	46
7	20	Left	6	8	61.4	68.2	56	36
8	38	Right	9	7	65.9	63.6	45	43
9	45	Left	7	6	45.5	31.8	45	68
10	40	Right	8	6	68.6	60.3	38	46
11	53	Right	8	4	68.2	22.7	39	82
12	38	Right	8	4	79.5	15.9	24	83
13	40	Left	7	4	68.2	52.3	36	50
14	41	Left	8	5	68.6	53.2	37	52
15	42	Right	9	6	70.2	54.4	38	54

VAS: Visual analogue scale , Q DASH: Quick disabilities of the arm, shoulder, and hand

program. The Pearson chi-square test was used to compare the variables. Variables were examined at 95% confidence level and $p < 0.05$ was accepted as significant. Informed consent was obtained from volunteers who participated in the study. The present study protocol was reviewed and approved by the ethics committee of Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey.

RESULTS

Fifteen patients who fulfilled the inclusion criteria were analyzed. All patients were female and the mean age was 41.3 (20-60) years. The left wrist was involved in 9 patients and the right in 6 patients. None of the patients had bilateral tenosynovitis. All patients received kinesiological taping for one month, and the tapes were replaced once a week. The mean pre-treatment VAS score was 8.13 ± 1.3 and the mean post-treatment VAS score was 5.6 ± 2 . The mean pre-treatment Q-DASH score was 69.4 ± 12.9 and the mean post-treatment Q-DASH score was 53.5 ± 21.9 . The mean pre-treatment Michigan Hand Outcomes Questionnaire score was 37.4 ± 12.5 and the mean post-treatment Michigan Hand Outcomes Questionnaire score was 52.4 ± 19.1 . Three patients demonstrated unfavorable outcomes in all scoring systems. The changes in patient scores are presented in Table 1 and 2. None of the patients developed any complications. Correlation analysis data are shown in Table 3.

Table 2: Before and after treatment scores

	Before treatment	After treatment	p
VAS	8.13±1.3	5.6±2	0.002
Q-DASH	69.4±12.9	53.5±21.9	0.011
Michigan	37.4±12.5	52.4±19.1	0.023

VAS: Visual analogue scale , Q DASH: Quick disabilities of the arm, shoulder, and hand

Table 3: Correlation analysis data

	Mean	Standard deviation	Pearson correlation	p
VAS.0	8.13	1.30	0.16	0.56
VAS.30	5.60	1.96		
Q-DASH.0	69.39	12.86	0.28	0.31
Q-DASH.30	53.47	21.85		
Michigan.0	37.40	12.49	0.06	0.82
Michigan.30	52.40	19.07		

VAS: Visual analogue scale , Q-DASH: Quick disabilities of the arm, shoulder, and hand

DISCUSSION

Conservative treatment options include activity modification, analgesics, corticosteroid injections, splinting and physiotherapy (18) The use of an immobilization splint in order to reduce the edema is one of the most approved treatment methods of de Quervain's tenosynovitis. However, long-term splint treatment may result in muscle atrophy. For this reason, researchers have tried to develop more dynamic treatment methods. Nemati et al. (19) have compared the effects of static and dynamic splints on finger grip strength and patient satisfaction and found that even though there was no significant difference between the two groups in terms of finger grip strength, patient satisfaction was higher in the dynamic splint group. Kinesiologic tape application is a fully dynamic method. Because it is aligned with the axis of movement of the muscles, it both supports the muscles and provides relative rest. It also reduces the edema by creating tension on the skin (20). We do not have a comparison group in our study. But our study supports the results of this comparative study. Patients included in the study were observed to benefit from treatment. It has been observed that patients do not survive the problem of compliance with treatment.

The use of corticosteroids, which is another conservative treatment method, has anti-inflammatory effects and causes a temporary reduction in pain, but it may also cause tendon weakening and rupture. Tendon ruptures have been

reported in the literature, especially after repeated steroid injections (21–23). No such complications are observed in kinesiologic taping treatment in our study and in literature.

In the study by Keynoosh Homayouni et al. (24) patients who underwent kinesiologic taping and patients who underwent physiotherapy were compared in terms of swelling and VAS scores and the results were in favor of kinesiologic taping. In addition, no complications were encountered with kinesiologic taping. In a systematic review evaluating the effectiveness of physiotherapy in the conservative treatment of soft tissue injuries of the hand and wrist, 11 studies were evaluated, and the use of thumb spica splint and kinesiologic taping were found to be effective short-term treatment methods in the conservative management of de Quervain's tenosynovitis (25).

The fact that favorable outcomes were obtained with kinesiologic taping in terms of pain and function scores in 14 out of 15 patients included in our study indicates that kinesiologic taping is a feasible and useful technique in de Quervain's disease. The small sample size, the lack of a control group, the shortness of the follow-up period and the retrospective study design are the limitations of our study. Patients stated that they could make their daily work more comfortable as a result of treatment. However, there is no objective data to measure this. On the other hand, the fact that the treatment was applied by the same doctor using the same method and that no additional treatments were administered are the strengths of our study. Larger prospective studies with control groups are needed in order to better evaluate the efficacy of the kinesiologic taping method.

CONCLUSION

In conclusion, we believe that kinesiologic taping is a cheap, effective, and easy to implement treatment method with no complications, and thus a good alternative in the conservative treatment of de Quervain's tenosynovitis.

Acknowledgements

The authors thank Mrs. Filiz Olmez Eltez for her technical support in photo editing for this study.

The authors thank Dr. Oğuzhan Ekizoğlu for supervision and critical review in this study.

Ethics

Ethics Committee Approval: İzmir Tepecik Training and Research Hospital Local Ethics Committee 10.01.2018: 69 approval was obtained.

Informed Consent: Informed consent was obtained from volunteers who participated in the study.

Peer-Review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: İ.E.K., A.K., C.D.B., Design: İ.E.K., A.K., C.D.B., Data Collection or Processing: İ.E.K., A.K., V.Z., Analysis or Interpretation: İ.E.K., A.K., A.R., Literature Search: İ.E.K., A.K., V.Z., Writing: İ.E.K., A.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Avci S, Yilmaz C, Sayli U. Comparison of nonsurgical treatment measures for de Quervain's disease of pregnancy and lactation. *J Hand Surg Am* 2002;27:322-4.
2. Peters-Veluthamaningal C, Winters JC, Groenier KH, Meyboom-DeJong B. Randomised controlled trial of local corticosteroid injections for de Quervain's tenosynovitis in general practice. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:131.
3. Dawson C, Mudgal CS. Staged description of the Finkelstein test. *J Hand Surg Am* 2010;35:1513-5.
4. Harvey FJ, Harvey PM, Horsley MW. De Quervain's disease: surgical or nonsurgical treatment. *J Hand Surg Am* 1990;15:83-7.
5. Weiss AP, Akelman E, Tabatabai M. Treatment of de Quervain's disease. *J Hand Surg Am* 1994;19:595-8.
6. Hsu YH, Chen WY, Lin HC, Wang WT, Shih YF. The effects of taping on scapular kinematics and muscle performance in baseball players with shoulder impingement syndrome. *J Electromyogr Kinesiol* 2009;19:1092-9.
7. Lee JH, Yoo WG. Application of posterior pelvic tilt taping for the treatment of chronic low back pain with sacroiliac joint dysfunction and increased sacral horizontal angle. *Phys Ther Sport* 2012;13:279-85.
8. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsao JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Support Care Cancer* 2009;17:1353-60.
9. Coskey RJ. Adverse effects of corticosteroids: I. Topical and intralesional. *Clin Dermatol* 1986;4:155-60.
10. Fadale PD, Wiggins ME. Corticosteroid Injections: Their Use and Abuse. *J Am Acad Orthop Surg* 1994;2:133-40.
11. Kumar N, Newman RJ. Complications of intra- and peri-articular steroid injections. *Br J Gen Pract* 1999;49:465-6.
12. McQuillan R, Gregan P. Tendon rupture as a complication of corticosteroid therapy. *Palliat Med* 2005;19:352-3.
13. Venkatesan P, Fangman WL. Linear hypopigmentation and cutaneous atrophy following intra-articular steroid injections for de Quervain's tendonitis. *J Drugs Dermatol* 2009;8:492-3.
14. Cyr LM, Ross RG. How controlled stress affects healing tissues. *J Hand Ther* 1998;11:125-30.
15. Williams S, Whatman C, Hume PA, Sheerin K. Kinesio taping in treatment and prevention of sports injuries: a meta-analysis of the evidence for its effectiveness. *Sports Med* 2012;42:153-64.
16. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) The Upper Extremity Collaborative Group (UECG) *Am J Ind Med* 1996;29:602-8.
17. Chung KC, Pillsbury MS, Walters MR, Hayward RA. Reliability and validity testing of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *J Hand Surg Am* 1998;23:575-87.
18. Mehdiinasab SA, Alemohammad SA. Methylprednisolone acetate injection plus casting versus casting alone for the treatment of de Quervain's tenosynovitis. *Arch Iran Med* 2010;13:270-4.
19. Nemati Z, Javanshir MA, Saeedi H, Farmani F, Aghajani Fesharaki S. The effect of new dynamic splint in pinch strength in De Quervain syndrome: a comparative study. *Disability Rehabil Assist Technol* 2017;12:457-61.
20. Cools AM, Witvrouw EE, Danneels LA, Cambier DC. Does taping influence electromyographic muscle activity in the scapular rotators in healthy shoulders? *Man Ther* 2002;7:154-62.
21. Zhang B, Hu ST, Zhang YZ. Spontaneous rupture of multiple extensor tendons following repeated steroid injections: a case report. *Orthop Surg* 2012;4:118-21.
22. Nguyen ML, Jones NF. Rupture of both the abductor pollicis longus and extensor pollicis brevis tendons after steroid injection for de quervain tenosynovitis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:883e-6e.
23. Wharton R, Thaya M, Eckersley R. The dangers of injecting blind: Abductor pollicis longus tendon rupture in de Quervain's disease. *J Hand Surg Eur Vol* 2015;40:322-3.
24. Keynoosh Homayouni LZ, Elaheh Mianehsaz. Comparison Between Kinesio Taping And Physiotherapy In The Treatment Of De Quervain's Disease. *J Musculoskeletal Research* 2013;16:6.
25. D'Angelo K, Sutton D, Cote P, Dion S, Wong JJ, Yu H, et al. The effectiveness of passive physical modalities for the management of soft tissue injuries and neuropathies of the wrist and hand: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) collaboration. *J Manipulative Physiol Ther* 2015;38:493-506.

Nadir Meme Tümörleri

Rare Breast Malignancies

 Nilgün Yıldırım¹,  Mehmet Naci Aldemir²,  Melih Şimşek³,  Mehmet Bilici³,  Salim Başol Tekin³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZ

Amaç: İnvaziv meme kanseri, farklı biyolojik ve patolojik özellikleri olan, farklı klinik davranış, tedaviye yanıt ve sonuç ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Spesifik neoplazilerin çoğunun nadir olması, optimal tedaviyi de tanımlamak için büyük veya randomize çalışmalara izin vermez. Biz de bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi edilen nadir meme kansinonlarının klinik ve patolojik özelliklerini tedavi şekillerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: 2000-2016 yılları arasında merkezimize meme kanseri nedeniyle başvuran 1280 hastanın dosyası incelendi. Bu çalışmaya patolojik tanısı invaziv duktal karsinoma ve invaziv lobüler karsinoma olarak tanı konan hastalar dışındaki diğer nadir meme kansinomu alt tipine sahip tüm hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 73 hasta; yaş, menopozal durum, aile öyküsü, tümör-lenf nodu-metastaz evresi, histolojik grade'i, hormon reseptör düzeyi, HER2 ekspresyonu, uygulanan cerrahi şekli ve ortalama sağkalım (OS) süresi açısından retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Sekiz histolojik tipte meme tümörü değerlendirildi. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşları anlamlı farklı değildi. Histolojik tip olarak en yaşlı hastalar papiller grupta, en genç hastalar tübüler gruptaydı. Gruplar arasında ortalama tümör çapı belirgin olarak farklıydı ($p=0,02$). Tübüler ve müsinöz tip meme kansinonlarında hastaların ortalama yaşı literatürden daha gençti ve bu tümörlerde ortalama tümör çapı da daha büyüktü. İleri evrede tanı konan hasta oranı yüksekti (%43). En iyi prognozlu histolojik tipler müsinöz ve tübüler karsinom iken en kısa OS süresi primer meme sarkomu ve nöroendokrin karsinom grubundaydı.

Sonuç: Nadir meme kanserleri, farklı davranış ve prognozları olan heterojen bir malignite grubudur. Sonuçlarımız bazı olgular haricinde diğer çalışmalardan elde edilen verilerle genellikle uyumluydu. Bu istisnalar ırk, bölgesel faktörler, farklı patolojik değerlendirme ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu tümörlerin az görülmesinden dolayı kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, histolojik tipler, nadir meme tümörleri

ABSTRACT

Objective: Invasive breast cancer is a heterogeneous disease group that has different biological and pathological features, and characterized with different clinical behavior, treatment results, and consequences. The rarity of most specific neoplasies does not allow large or randomized studies to determine optimal treatment. With this study, we aimed to evaluate the clinical and pathological features and treatment options and results of rare breast carcinoma patients that followed and treated in our clinic.

Methods: Files of 1280 breast cancer patients admitted to our center between years 2000 and 2016 were evaluated. From these patients, who have rare breast carcinoma subtypes were included and patients with pathological diagnosis of invasive ductal carcinoma and invasive lobular carcinoma were excluded. Seventy-three patients that included in the study were analyzed retrospectively in terms of age, menopausal status, family history, tumor-lymph node-metastasis stage, histological grade, hormone receptor level, human epidermal growth factor receptor2 expression, operation type and overall survival (OS).

Results: Eight histological subtypes of breast tumors were evaluated. Significant difference wasn't found between groups in terms of mean age of the patients. In terms of histological subtypes, the most eldest patients were in papillary group, the youngest patients were in tubular group. The mean tumor diameter was also significantly different between groups ($p=0.02$). The mean age of the patients diagnosed with tubular and mucinous type breast carcinomas were younger than the one reported in literature and the mean tumor diameter was also larger in these tumors. Ratio of patients diagnosed at advanced stages was high (43%). While mucinous and tubular carcinomas were the histological subtypes with the best prognosis, the shortest OS was in primary breast sarcoma and neuroendocrine carcinoma group.

Conclusion: Rare breast cancers are a heterogeneous malignity group with different behavior and prognosis. Our results, except some cases, were generally concordant with the data obtained from other studies. These exceptions may be related to race, regional factors, different pathological evaluation, and environmental factors. Nevertheless, comprehensive clinical studies are required because of the rare occurrence these tumors.

Keywords: Breast carcinoma, histological types, rare breast tumors

Geliş tarihi/Received: 15.08.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Yıldırım, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

E-posta/E-mail: drnilgunsari@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8198-2605

Atıf/Citation: Yıldırım N, Aldemir MN, Şimşek M, Bilici M, Tekin SB. Nadir Meme Tümörleri. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:232-9 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20180815080623>



GİRİŞ

İnvaziv meme kanseri (BC), farklı biyolojik ve patolojik özellikleri olan, farklı klinik davranış, tedaviye yanıt ve sonuç ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Meme tümörlerinin çoğu meme duktal epitelinden, özellikle terminal duktal-lobüler ünitesinden köken almaktadırlar. En sık görülen histolojik tip invaziv duktal karsinoma [(spesifik olmayan tip (NOS)] olarak ta tanımlanan infiltratif duktal karsinoma olup olguların %75'ini kapsamaktadır. İkinci en sık görülen histolojik epitelial tip invaziv lobüler karsinoma olup olguların %5-15'ini kapsamaktadır (1). Daha az yaygın olan, ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasıyla çok iyi tanımlanmış bir düzineden fazla varyant vardır. WHO sınıflamasına göre BC, hücre morfolojisi, büyüme ve yapı paterni temelinde 21 farklı histolojik tipte sınıflandırılabilir (2).

Meme kanserinde histopatolojik sınıflamanın prognostik değeri vardır (3). Günümüzde, tümör biyolojisi meme kanseri tedavisinin ana belirleyicisidir. İmmünohistokimya (IHC) temelinde, BC, en az 3 ana grubu içermektedir: Hormon reseptörü (HR)-pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü2 (HER-2)-pozitif ve triple-negatif hastalık (HR ve HER-2-negatif).

Son zamanlarda, tümörlerin IHC'sine ve genetik profili üzerine artan bir vurgu yapılmıştır ve bu sınıflandırma tanısız sürecin standart bir parçası olarak gelişmektedir. Gen ekspresyon profili kullanan sınıflandırma, özel tip kanserleri içermeyen, duktal karsinom NOS kohortunu kullanarak oluşturulmuştur (1). Spesifik neoplazilerin çoğunun nadir olması, optimal tedaviyi de tanımlamak için büyük veya randomize çalışmalara izin vermez. Bu kanserlerin tanımlarının birçoğu olgu sunumlarından ve küçük serilerden oluşmaktadır. Bizde bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi edilen nadir meme karsinomlarının klinik ve patolojik özelliklerini ve tedavi şekillerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Kurumumuzun deneyimlerinin bu nadir malign meme tümörleri hakkındaki mevcut verilere katkıda bulunacağına ve bu nadir alt grubun daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağına inanıyoruz.

YÖNTEM

2000-2016 yılları arasında merkezimize meme kanseri nedeniyle başvuran 1280 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalardan patolojik tanısı invaziv duktal karsinoma ve lobüler karsinoma olan hastalar dışındaki diğer nadir

meme karsinomu alt tipine sahip tüm hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 73 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Her hastanın klinik bilgileri ve patolojik bulguları poliklinik takip dosyalarından ve hastane arşivinden incelenerek kaydedildi. Hastaların tanı yaşı, menopozal durumu, aile öyküsü, klinik evresi, tümör yerleşimi, tümör boyutu, aksiller lenf nodu (LN) tutulumu, histolojik grade, HR düzeyi, HER-2 ekspresyonu, uygulanan cerrahi şekli kaydedildi. Östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER-2 ekspresyonları bizim merkezimizdeki rutin patolojik değerlendirme sonuçlarından analiz edildi. Hücrelerin %1 ve >%1 nükleer boyanması ER, PR pozitifliği olarak kabul edildi (4). HER-2 boyanma yoğunluğu immunohistokimyasal 0, 1+, 2+ ya da 3+ olarak skorlanmaktadır. Skor 3+ tümörler HER-2 pozitif, skor 0 ya da 1 olanlar HER2 negatif olarak değerlendirildi. Skor 2 olanlara floresan in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak gen amplifikasyonuna bakılmıştı. HER-2 gen kopya sayısı >6 veya HER2/neu sinyallerinin, 17. kromozom sentromer (CEN-17) sinyallerine oranı >2,2 ise FISH pozitif kabul edildi (5). Primer tümürlü doku örneklerinde duktal karsinoma in situ varlığı (DCIS) incelendi. Tanı anında metastatik olan hastalar kaydedildi. Hastalara uygulanan tedavi biçimleri, tedaviye yanıt durumları, tedavi toksisiteleri ve takip süreleri dosya bilgileri ve hastane otomasyonundan kaydedildi. Hastaların yaşam durumlarına göre son verileri ölüm bildirim sistemiyle ya da telefon edilerek güncellendi. Hastane kayıtlarında yeterli klinik takip verisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle, nadir meme tümörü olan toplam 66 hasta çalışmaya alındı. Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır. Retrospektif çalışma olmasından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme ve analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 istatistik programından yararlanıldı. Histolojik tip ve evrelerin karşılaştırılması ki-kare Monte Carlo yöntemi ile gerçekleştirildi. Gruplar arası ortalama tümör büyüklüğünün karşılaştırılması varyans analizi ile yapıldı. Alt gruplar arasında LN durumu karşılaştırması ki-kare testi ile yapıldı. Bununla birlikte, bu karşılaştırmalar >5 hastaya sahip gruplar arasında oluşturuldu. P değerleri <0,05 anlamlı kabul edildi. Ortalama sağkalım (OS) analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. OS analizi için, başlangıç tarihi olarak tanı

aldığı tarih, son kontrol tarihi olarak yaşayan hastalarda son kontrol tarihi, ölen olgularda ölüm tarihi alındı.

BULGULAR

Sekiz histolojik tipte meme tümörü değerlendirildi. Daha sık görülen (>5) meme kanseri tiplerinin demografik ve klinik

özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Tedavi, merkezimizin standartlarına uygun olarak uygulanmıştır. Adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT), kanser nüksünün risk faktörlerine göre verilmiştir (hastaların yaşı, tümör boyutu, etkilenen bölgesel LN, vb.)

Tablo 1: Hastaların demografik ve patolojik özellikleri

	Metaplastik (n=5)	Tübüler (n=5)	Papiller (n=10)	Müsinöz (n=22)	Medüller (n=15)	Sarkom (n=5)
Ortalama yaş	49	42	56.5	52	48	52
Ortalama tümör çapı	6,3	2,7	5,2	3,8	3,9	7,8
Menapoz durumu						
Premenapozal	2	3	3	10	8	2
Postmenapozal	3	2	7	12	7	3
Lokalizasyon						
Sağ	3	2	4	11	7	2
Sol	1	3	4	11	8	3
Bilateral	1	0	2	0	0	0
Östrojen reseptör (ER)						
Pozitif	2	5	6	17	3	
Negatif	3	0	4	3	10	
Progesteron reseptörü (PR)						
Pozitif	2	4	9	15	2	
Negatif	3	1	1	5	11	
DKIS	3	2	5	8	0	
HER-2						
Pozitif	3	2	3	11	4	
Negatif	2	2	9	9	9	
Lenf nodu tutulumu						
Pozitif	2	4	5	7	4	2
Negatif	2	1	3	12	9	1
Undissected	1	0	2	3	2	2
Grade						
Grade 1	0	0	2	2	0	0
Grade 2	1	2	4	11	0	2
Grade 3	3	0	1	0	5	2
Evre						
Evre 1	0	0	1	2	3	1
Evre 2	2	4	4	12	8	1
Evre 3	2	1	4	6	3	2
Evre 4	1	0	1	2	1	1
OS (ay)	53	93	53	148	74	19

DKIS: Duktal karsinoma in-situ, HER2: İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü, OS: Ortalama sağkalım süresi, ER: Östrojen reseptör, PR: Progesteron reseptörü

Lokal ileri evre meme kanseri olgularında neoadjuvan KT verilmişti. Hormon bağımlı tümörler olması durumunda adjuvan hormon tedavisi (HT) verilmişti. Hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel analiz istenen şekilde yapılamadı. Hastaların histolojik tiplerine göre gruplar arasında tümör yerleşimi, menopozal durumu, lenf bezi tutulumu, histolojik grade, klinik evre, HR, HER-2 ekspresyon düzeyi, DCIS varlığı açısından anlamlı fark belirlenemedi. Gruplar arasında hastaların ortalama yaşları da anlamlı farklı değildi. Histolojik tip olarak en yaşlı hastalar papiller grupta, en genç hastalar tübüler gruptaydı. Gruplar arasında ortalama tümör çapı belirgin olarak farklıydı ($p=0,02$). Her bir alt gruptaki az sayıda hasta ve verilen farklı tedavi nedeniyle, farklı tedavi modalitelerinin OS üzerindeki etkisini değerlendirmedik. Hayatta kalma oranları Şekil 1'de gösterilmiştir. Hasta sayısının azlığı nedeniyle hastalısız sağkalım analizi yapılamadı.

Müsinöz Karsinom

Tanı anında metastatik olan iki hasta dışında tüm hastalara operasyon yapıldı. İki hastaya meme koruyucu cerrahi (MKC), diğer tüm hastalara modifiye radikal mastektomi+aksiller diseksiyon (MRM+AD) yapıldı. Opere olan hastalardan iki hasta neoadjuvan KT sonrası opere oldu. Opere olan 7 hastada (%36) aksiller LN tutulumu mevcuttu. LN tutulumu olan dört hasta mikst tip olup üç hasta pür müsinöz karsinomdu. Aksiller LN tutulumu olan hastalar kötü histopatolojik prognostik faktörler içeren (triple hastalar, nöroendokrin diferasyon ve enflamatuvar özellikler içeren olgular ve HR negatif, HER-2 + hasta) olguları. On beş hasta adjuvan KT ve 18 hasta adjuvan RT aldı. On altı hastaya adjuvan HT başlandı. Adjuvan tedavi sonrası takiplerde dört hastada nüks saptandı. Nüks yerleri iki hastada kemik, bir hastada akciğer, bir hastada da beyin metastazı şeklindeydi. Nüksler, nöroendokrin diferasyon gösteren iki hastada ve HR negatif, HER-2 pozitif grupta saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 59 aydı. Takipte dört hasta öldü. Bunların ikisi tanı anında metastatik evrede olan, ikisinde takipte nüks saptanan hastalardı. Ölen hastaların üçü mikst tip, biri pür tip müsinöz karsinomlu hastalardı. Tüm hastaların %81'i 5. yılında halen hayattaydı. Pür müsinöz karsinomda 5 yıllık OS %93'tü.

Medüller Karsinomu

Yalnızca bir hasta tanı anında metastatikti. Opere olan 14 hastanın 12'sine MRM, iki hastaya da MKC uygulanmıştı.

On üç hasta adjuvan KT, dört hasta adjuvan trastuzumab, dokuz hasta adjuvan RT ve dört hastada adjuvan HT aldı. Takipte iki hastada lokal nüks, beş hastada da uzak metastaz saptandı. Tanı anında ve takipte metastaz saptanan tüm hastalar öldü. Hastaların OS süresi 74 aydı.

İnvaziv Papiller Karsinom

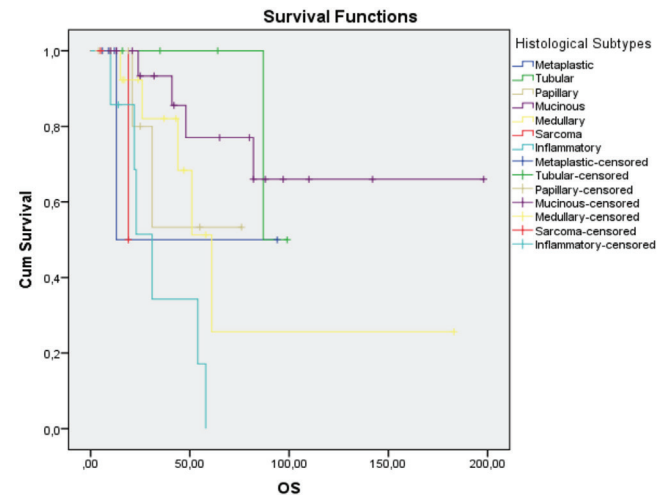
Çalışmaya toplam on hasta alınmıştı. Bir hastada da metakron papiller karsinom mevcuttu. Bir hasta tanı anında metastatikti. Tanı anında metastatik olan hasta dahil tüm hastalar opere edildi. AD yapılan sekiz hastanın beşinde LN tutulumu saptandı. Altı hastaya adjuvan KT, iki hastaya adjuvan trastuzumab, dört hastaya adjuvan RT ve sekiz hastaya adjuvan HT verildi. Takipte bir hastada lokal nüks, iki hastada uzak metastaz saptandı. Metastazı mevcut olan iki hasta çoklu seri tedavi sonrası takipte kaybedildi. Hastaların ortalama yaşam süresi 53 aydı.

Tübüler Karsinom

Tanı anında metastatik hastalık yoktu. Tüm hastalar opere oldu. İki hastaya MKC+AD, üç hastaya da MRM+AD yapıldı. Hastaların dördünde LN tutulumu mevcuttu. Tüm hastalar adjuvan KT ve HT aldı. İki hasta trastuzumab tedavisi ve aksiller LN tutulan tüm hastalarda adjuvan RT aldı. Takipte bir hastada 5 yıl sonra metastaz gelişti ve öldü. OS süresi 93 aydı.

Sarkom

Beş olgu tespit edildi. Yaş ortalaması 52 idi. İki hasta premenopozal, üç hasta postmenopozal idi. Medyan tümör



Şekil 1: Nadir meme tümörlerinde sağkalım OS: Ortalama sağkalım

boyutu 7,8 cm idi. Bir hastaya alveolar soft part sarkom tanısı konmuştu, gebeyken kitle çıkarılmış, daha sonra hasta takipten çıkmıştı. Mezenkimal tümör tanısı konan diğer bir hastada operasyon sonrası takip edilmişti. Üçüncü hastaya lokal ileri evre pleomorfik sarkom tanısı kondu. Dört kür neoadjuvan ifosfamid + karboplatin + etoposid tedavisi sonrası opere oldu. Cerrahi sınır pozitifliği olan fakat ek tedavi kabul etmeyen hasta takipte öldü. Malign spindle hücreli sarkom tanısı konan diğer bir hastanın evre 4 hastalığı mevcuttu. Kemik metastazlarına yönelik palyatif RT aldı, sonra ifosfamid + mesna + adriamisin tedavisi verildi. Tama yakın yanıt ile takibi devam ediyor. Evre 1 hastalık ile başvuran diğer bir hastaya sadece cerrahi yapıldı, takip ediliyor. Tanı sonrası merkezimizde takip edilen hastaların ortalama yaşam süresi 19 aydı.

Metaplastik Karsinom

Tüm olguların %0,4'ünü oluşturmaktaydı. Bir hasta metastatik evrede başvurdu. Bu hasta haricinde tüm hastalar opere oldu ve adjuvan tedavilerini tamamladılar. Metastatik evrede başvuran hastaya palyatif tedavi başlandı. Tedavisi devam eden hasta takipte öldü. Hastaların OS süresi 53 aydı.

Nöroendokrin Karsinomu

İki olgu tespit edildi. Tanı anında ortalama yaş 62,5 idi. İkiside sağ meme yerleşimli olup postmenopozal hastalardı. Her iki hasta da LN metastazı olup evre III hastalık ile başvurdu. ER her iki olguda da pozitif idi. İki olguya da MRM + AD yapıldı. Adjuvan tedavilerini aldılar. Takipte nüks saptanan bir hasta öldü, diğeri hayatta kaldı. Ortalama sağkalım süresi 35 aydı.

Malign Filloides Tümör

İki hastaya malign filloides tümör tanısı konmuştu. Ortalama yaş 27,5 olup, premenopozal hastalardı. Her iki hastada da tanı anında aksiller LN metastazı mevcuttu. MRM+AD yapılan olguların ortalama tümör çapı 11,5 cm idi. Operasyon sonrası 1. ayda hastaların birinde nüks saptandı. Tekrar opere oldu, cerrahi sonrası RT aldı. Kısa sürede tekrar lokal nüks saptanan hastaya KT başlandı. İlk seri tedavi altında metastaz saptanan hastada KT rejimi değiştirildi. Tedavisi devam ediyor. Olgularda OS süresi 24 aydı.

TARTIŞMA

Bu çalışma, özel tip meme tümörlerinin özelliklerini belirlemiştir. Fakat çalışma sonuçlarını yorumlamadan

önce, çalışmanın sınırlamalarını kabul etmek gereklidir. İlk olarak, olgu sayısı sınırlıydı ve bazı karşılaştırmalarda istatistiksel analiz istenen şekilde gerçekleştirilemedi. Ayrıca bu retrospektif çalışmanın süresi 16 yıllık bir süreci kapsadığı için patolojik değerlendirme bir patolog tarafından yapılmamıştı.

Müsinöz karsinomlar tüm meme kanserlerinin %1-4'ünü temsil eder ve genellikle ileri yaşlarda görülür (6). Bizim çalışmamızda BC hastaların %1,7'sini oluşturmakla beraber tanı yaşı literatürden farklı olarak daha gençti. Bizim çalışmamızda ortalama tümör çapı 3,8 cm idi. Bununla birlikte, daha önceki birkaç çalışmada, gözlenen tümör çapı ortalama 2 cm idi (6,7). Müsinöz karsinomlar luminal tiptedir, genellikle erken bir aşamada tanı konulur. Sıklıkla düşük histolojik gradelidirler ve iyi prognoza sahiptirler (6). Bu çalışmada da benzer histopatolojik özellikler olmasına rağmen literatürle uyumsuz olarak HER-2 pozitifliği yüksek saptandı. Saf müsinöz meme kanserinin yanı sıra, bazı müsinöz karsinom türleri, invaziv karsinom özellikleri gösteren nöroendokrin diferansiyasyon gösterebilirler. Bizim çalışmamızda, nöroendokrin farklılaşması olan iki hasta mevcuttu ve bu hastaların OS ve histopatolojik özellikleri kötü idi. Bu sonuçlar önceki çalışmalarla benzerdi (8).

Medüller meme karsinomu (MBC) insidansı literatürde %1 ile %5 arasında bildirilmiştir. MBC'li hastalar genel olarak diğer meme kanseri tiplerinden daha genç ve daha iyi bir OS oranına sahiptir (9). Hastalarımızın medyan yaşı 48 idi ve çalışmamızda genç hastaların oranı (<35) %20 idi. Bu sonuçlar literatürdeki bulgularla uyumludur (10). Literatürde meme kanserine sahip diğer hastalardan daha genç ve daha erken yaşlarda meme kanseri olan olgular BRCA1-2 mutasyonları ile ilişkili olarak saptanmış (11). Bizim hastalarımızda BRCA1-2 bakılmadığı için bu durum değerlendirilemedi. Medüller meme kanseri sıklıkla basal-like meme karsinomu grubundadır. Chu ve ark. (12) yaptığı bir çalışmada medüller tip meme kanseri hastalarının %44,4'ü basal-like moleküler grupta saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu oran %53 olarak bulunmuştur. Bu grubun genellikle kötü prognozu olmasına rağmen, MBC'nin iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Bizimde takipte bu gruptan iki olgumuz eks oldu. Prognozda moleküler alt tipin önemi gösterilemedi. Medüller kanserde LN metastazı <%30 olmasına rağmen, bizim çalışmamızda LN metastazı %40 idi. Tanıda LN metastazı ile başvuran altı hastanın beşi takipte öldü.

İnvazif mikropapiller karsinom, stromal boşluklarda fibrovasküler çekirdek bulunmayan morula benzeri hücre kümelerinden oluşan nadir bir meme tümörüdür. Bu yapı tüm alanlarda görülebilir veya kısmen invaziv duktal karsinomun bir bileşeni olarak görülebilir. Tümörün en az %75'inde mikropapiller yapının varlığı, saf invaziv mikropapiller karsinom olarak kabul edilir (13). Mikropapiller özellikler içeren karsinomlar kötü prognoza sahiptir. İnvaziv mikropapiller komponent miktarı aksiller LN tutulumu sayısı ile koreledir (14). Papiller tümör invaziv epitel karsinomların %1 ila %2'sinden azını oluşturur ve tipik olarak postmenopozal kadınlarda görülür. Literatürde yaklaşık %70 hastada aksiller LN tutulumu bildirilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da bu oran %60 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada ER ve PR hastaların yaklaşık üçte ikisinde, HER-2 ise üçte birinde pozitif bulunmuştur (15,16). Bizim olgularımızın da klinikopatolojik özellikleri literatürle uyumluydu.

Tübüler karsinom makroskopik olarak düzensiz sınırlı, çevreye doğru yıldızlı uzantıları olan sert kıvamlı kitle oluşturur ve çoğunun çapı 1 cm'nin altındadır. Histopatolojik incelemede sellüler stroma içinde küçük, uniform hücrelerin oluşturduğu tübül yapıları görülür. Bu nedenle sklerozan adenosiz ve radial skar gibi lezyonlarla ayırıcı tanı güçlüğü oluşturabilir. Bu tümörler sıklıkla postmenopozal dönemde görülür ve %10-56'sı aynı memede multifokaldir (1,17). Nükleer grade düşüktür ve genellikle erken evrede tanı konulurlar. Popülasyon bazlı yapılan bir çalışmada grade I invaziv duktal karsinomlu hastalara kıyasla LN tutulumu tübüler karsinomlu hastalarda daha düşüktür (%12'ye oranla %23) (18). Yine literatürde yapılan bir çalışmada aksiller lenf bezi tutulumu %10 olarak tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 42 olup literatürdeki yaş ortalamasından (52-58) daha gençti. Ayrıca bizim hastalarımızın ortalama tümör çapı 2,7 olup literatürden daha büyük çaptaydı ve vakaların %80'inde LN tutulumu mevcuttu. Tübüler karsinomlar çoğunlukla HR pozitif tümörlerdir (1,17). Bizim olguların tümünde HR pozitif hastalardı, fakat 2 hastada HER2 pozitifliği mevcuttu.

Primer meme sarkomu, filloides tümör hariç, nadir mezenkimal tümörler olup tüm meme tümörlerinin %1'inden, tüm sarkomların da %5'inden daha azını oluşturur. Primer meme sarkomları farklı biyolojik özellikler içeren heterojen tümör grubudur. Epitelyal komponent içermeyen pür sarkomlar çok daha nadirdir (19). Sarkomların pik insidansı 50-60 yaş arası rapor

edilmiştir (19). Bizim hastalarımızda ortalama yaşı 52 idi. Meme sarkomların tedavisi diğer yumuşak doku sarkomlarının tedavisi ile benzerdir. Tedavide temel prensip negatif cerrahi sınır ile tam cerrahi eksizyon yapmaktır. Aksiller LN metastazı yapma riski düşük olması nedeniyle aksiller LN diseksiyonu zorunlu değildir (20). Bizim olgularımızdan takibi devam edenlere standart sarkom tedavileri uygulandı. Yapılan çalışmalarda tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak bildirilmiştir (21). Bizim çalışmamızda da tümör çapı 10 cm olan iki hastanın yaygın hastalığı mevcuttu.

Metaplastik karsinom, adenokarsinom ile birlikte sarkoma benzeri iğsi hücreli alanlar, skuamöz diferansiyasyon, kondroid ve osseöz diferansiyasyon alanları içeren tümör grubudur. Bazen pür skuamöz hücreli karsinom şeklinde de görülebilir (2). Çoğunlukla yüksek gradeli tümörlerdir ve basal-like fenotipi gösterirler (22). Bizim serimizde luminal tip, bazal tip ve HER2 pozitif tip benzer oranlardaydı. Bu durum muhtemel hasta sayısının az olması nedeniyle olabileceği gibi HER-2 pozitifliğinin yüksek olması açısından patoloji revizyonunu gerektirmektedir. Literatürde ortalama yaş 54, ortalama tümör çapı >4cm olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamızla uyumluydu (23). Bu tümörler yüksek metastatik potansiyele sahiptirler. Hematolojik yayılım lenfatik yoldan daha fazladır. Hennessy ve ark. (23) yaptığı bu çalışmada median OS 37 ay olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda bu süre daha uzundu.

Nöroendokrin karsinom sıklıkla 6. ya da 7. dekatta görülür. Gastrointestinal ve akciğer nöroendokrin tümörlere benzer özellikler gösterirler. Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası nöroendokrin belirleyicileri eksprese ederler (1,2). Ayrıca bu tümörlerin çoğu ER ve PR'de eksprese ederler. HER2 tipik olarak negatiftir (24). Kötü prognoza sahip bu tümörler erken teşhis edilirse uzun OS süresine sahip olabilirler. Bizim iki olgumuzunda klinikopatolojik özellikleri literatürdeki verilerle uyumluydu.

Memenin malign filloides tümörü, tüm primer meme neoplazmalarının %0,3-0,9'unu oluşturur. Nadir görülen fibroepitelyal meme tümörleridir ve ortalama 40-45 yaş arasında görülürler (25). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 27 olup literatürdeki ortalama yaştan daha gençti. Klinik olarak memede benign bir kitle şeklinde belirirler ve genellikle hızlı büyürler.

Bu tümörlerde, kitlenin büyüklüğü arttıkça malignite riski de artmaktadır. Tan ve ark. (26) yapmış oldukları bir

çalışmada, >3 cm tümörlerde malignite riskinin 3,87 kat ve >8 cm tümörlerin ise hepsinin histopatolojik sonuçlarının malign olduğunu göstermişlerdir. Bizim iki olgumuzunda tümör çapı 8 cm'nin üstündeydi. Malign filloides tümörler çoğunlukla yayılımlarını hematojen yolla yaptıklarından, LN metastazları %1'in altında görülür ve bu yüzden aksiller diseksiyon çoğunlukla önerilmez (27). Aksiller metastazın kesin olduğu olgularda aksiller diseksiyon gerekebilir. Bizim iki hastamızda aksiller tutulum mevcuttu ve aksiller diseksiyon yapıldı. Hastaların birinde adjuvan tedavi altında kısa bir süre sonra hematojen yolla metastaz gelişti.

Meme tümörlerinin moleküler sınıflandırılması günümüzde daha fazla önem kazanmaktadır çünkü kemoterapi, HT ve cerrahi tedaviler tümörlerin moleküler modellerine göre karar verilir. Genellikle luminal tip tümörler müsinöz, tübüler, lobüler ve mikropapiller tümörlerden, HER-2 tipi lobüler, mikropapiller ve apokrin tümörlerden, bazal benzeri tümör tipi genellikle medüller ve metaplastik meme tümörlerinden oluşur (2). İnvaziv meme karsinomuna bu sınıflandırma sisteminin uygulanmasının bir diğer nedeni de, prognoz ve tümör biyolojisi ile korelasyon elde etmektir. Histolojik tip ve prognoz arasındaki ilişki bilinmektedir: İyi prognoz grubu tübüler, kribriform ve müsinöz karsinomlar; orta prognoz grubu karışık lobüler, invaziv mikropapiller karsinom, medüller karsinomdan oluşur; ve kötü prognoz grubu duktal özel tip içermeyen, karışık duktal ve solid lobüler karsinom, metaplastik karsinom ve yüksek grade nöroendokrin karsinomdan oluşur (1). Bu çalışmada da en iyi prognozlu histolojik tipler müsinöz ve tübüler karsinom iken en kısa OS süresi primer meme sarkomu ve nöroendokrin karsinom grubundaydı.

Bizim çalışmamızda tübüler ve müsinöz tip meme karsinomlarında hastaların ortalama yaşı literatürden daha gençti ve bu tümörlerde ortalama tümör çapıda daha büyüktü. Bu durum çalışmamızdaki bölgesel irksal faktörlerden ve hastaların hastaneye geç başvurusu nedeniyle olabilir. Ayrıca bu tümörlerde HER2 pozitifliğide yüksekti. Bu durum da patoloji revizyonu gerektirebilir. Bu çalışmada hastaların genel olarak hastalığın ileri aşamalarında başvurdukları görülmüştür. İleri evre hastalar tüm çalışma hastalarının %43'ünü oluşturuyordu. Tanı ve tedavide gecikme ülkemizde her türlü meme kanserinde bir problem oluşturmaktadır. Bu durum artmış meme kanseri bilinci ile organize nüfus tabanlı tarama programları ile azaltılabilir. Geç tanı özel tip meme tümörlerine özgü değildir bu durum ulusal bir sağlık problemi (28).

SONUÇ

Sonuç olarak, BC özel histolojilerinin klinik yönetimi konusunda açık öneriler hala eksiktir. Nadir meme kanserleri, farklı davranış ve prognozları olan heterojen bir malignite grubudur. Bununla birlikte bu tümörlerin az görülmesinden dolayı kapsamlı klinik çalışmalar yapılamamıştır. Sonuç ve tedavilerle ilgili bilgilerin çoğunluğu küçük serilerden ve olgu raporlarından oluşmaktadır. Bu nedenle kliniğimizin deneyiminin tarifi önemlidir çünkü her olgu bu tümörlerin özelliklerinin ve hastalığın seyrinin anlaşılmasına ve en uygun tedavi kararı vermede yardımcı olacaktır. Sonuçlarımız bazı olgular haricinde diğer çalışmalardan elde edilen verilerle genellikle uyumluydu. Bu istisnalar ırk, geç tanı, farklı patolojik değerlendirme ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olmasından ötürü alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olmasından ötürü alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında kalan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., Dizayn: N.Y., Veri Toplama veya İşleme: M.Ş., N.Y., H.N.A., S.B.T., Analiz veya Yorumlama: N.Y., M.N.A., M.B., Literatür Arama: M.Ş., N.Y., H.N.A., S.B.T., Yazan: N.Y., M.N.A

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma--raretypes: review of the literature. Ann Oncol 2009;20:1763-70.
2. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Press Breast Cancer Research 2004;6:133.
3. Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, et al. The importance of histologic type on breast cancer survival. J Clin Epidemiol 1997;50:283-90.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badev S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American

- Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
5. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
 6. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:541-7.
 7. Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:1442-8.
 8. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1994;18:702-11.
 9. Martinez SR, Beal SH, Canter RJ, Chen SL, Khatri VP, Bold RJ. Medullary carcinoma of the breast: a population-based perspective. *Med Oncol* 2011;28:738-44.
 10. Aksoy A, Odabas H, Kaya S, Bozkurt O, Degirmenci M, Topçu TO, et al. Hormone receptor status and survival of medullary breast cancer patients. A Turkish cohort. *Saudi Med J* 2017;38:156-62.
 11. Mateo AM, Pezzi TA, Sundermeyer M, Kelley CA, Klimberg VS, Pezzi CM. Atypical medullary carcinoma of the breast has similar prognostic factors and survival to typical medullary breast carcinoma: 3,976 cases from the National Cancer Data Base. *J Surg Oncol* 2016;114:533-6.
 12. Chu Z, Lin H, Liang X, Huang R, Zhan Q, Jiang J, et al. Clinicopathologic characteristics of medullary breast carcinoma: A retrospective study of 117 cases. *Plos One* 2014;9:e111493.
 13. Roswn P. Invasive micropapillary carcinoma. Roswn's Breast Pathology. Philadelphia, PA. Lippincott Williams and Wilkins; 2104:763-74.
 14. Chen L, Fan Y, Lang RG, Guao XJ, Sun YL, Cui LF, et al. Breast carcinoma with micropapillary features: clinicopathologic study and long-term follow-up of 100 cases. *Int J Surg Pathol* 2008;16:155-63.
 15. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H, Ozdemir N. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: high incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology* 2004;44:18-23.
 16. Luna-More S, Casquero S, Perez-Mellado A, Rius F, Weill B, Gornemann I. Importance of estrogen receptors for the behavior of invasive micropapillary carcinoma of the breast. Review of 68 cases with follow-up of 54. *Pathol Res Pract* 2000;196:35-9.
 17. Vo T, Xing Y, Meric Bernstam F, Mirza N, Vlastos G, Symmans WF, et al. Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy. *Am J Surg* 2007;194:527-31.
 18. Kader HA, Jackson J, Mates D, Andersen S, Hayes M, Olivotto IA. Tubular carcinoma of the breast: a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 2001;7:8-13.
 19. Surov A, Hotzhausen HJ, Ruschke K, Spielmann RP. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol* 2011;52:597-601.
 20. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzeralla N. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:383-90.
 21. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE, Elberlein TJ, Margenthaler JA. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg* 2008;196:559-61.
 22. Tse GM, Tan PH, Putti TC, Lui PC, Chaiwun B, Law BK. Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. *J Clin Pathol* 2006;59:1079-83.
 23. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Giordano S, Buchholz TA, Kau SW, Duan Z, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2005;23:7827-35.
 24. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol* 2000;17:127-37.
 25. Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993;71:3020-4.
 26. Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol* 2012;81:62-9.
 27. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005;91:185-94.
 28. Ozmen V, Boylu S, Ok E, Canturk NZ, Celik V, Kapkac M, et al. Factors affecting breast cancer treatment delay in Turkey: a study from Turkish Federation of Breast Diseases Societies. *Eur J Public Health* 2015;25:9-14.

Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Önemi Belirsiz Atipi Olan Olguların Ameliyat Materyalleri Sonuçları ile Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi

The Comparative Evaluation of Fine Needle Aspiration Biopsy Results of the Cases which are Atypia of Undetermined Significance and the Surgical Material Results

 Hüseyin Eken¹,  Eray Kurnaz¹,  Mecdi Gürhan Balcı²,  Mithat Kerim Arslan¹

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tiroit nodüllerinin prevalansı oldukça yüksektir. Bu nodüllerden malignite gelişme oranı ve tiroid kanserlerindeki mortalite oranı düşüktür. Tedavi seçimi ve hastaların takibi açısından malign nodüller ile benign nodüller arasında ayırım yapılması oldukça önemlidir. Ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi için en uygun yöntemdir.

Yöntemler: Çalışmanın amacı İİAB sonucu önemi belirsiz atipi olan hastaların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarının, İİAB sonuçları ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, sonuçları literatürle paylaşarak hastaların tedavi ve takibine katkı sağlamaktır.

Bulgular: Çalışmada 2013-2018 yılları arasında tiroid İİAB yapılan 3148 hasta değerlendirildi. İİAB sonucu önemi belirsiz atipi olan ve radyolojik olarak en az iki malign şüpheli görünümü olan hastalara veya 3-6 ay sonra yapılan ikinci İİAB sonucu tekrar önemi belirsiz atipi gelen hastalara cerrahi tedavi uygulandı. İİAB sonuçları ve ameliyat sonrası tanıları karşılaştırılarak incelendi.

Sonuç: İİAB sonuçları önemi belirsiz atipi olarak raporlanan 134 hasta mevcuttu. Histopatolojik inceleme sonrası 9 hastada (%23,1) malignite saptandı. Sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi gelen ve radyolojik olarak malignite kriterleri taşıyan hastalarda cerrahi planlamanın doğru yaklaşım olacağı ve hastaların takip zorluğundan kaynaklanan tanısız gecikmeleri engelleyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Tiroit, ince iğne aspirasyon biyopsisi, önemi belirsiz atipi

ABSTRACT

Objective: The prevalence of thyroid nodules is absolutely high. The incidence of malignancy development from that nodules and the mortality in thyroid cancers are low. It is very important to distinguish between malignant nodules and benign nodules because of the choice of treatment and follow-up of patients. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) is the most appropriate method for the evaluation of thyroid nodules.

Methods: The aim of the study is to evaluate the postoperative pathology results of patients with atypia of undetermined significance with FNAB results, to share the results with the literature and to contribute to the treatment and follow-up of patients.

Results: The study included 3148 patients who underwent thyroid FNAB between the years of 2013-2018. The patients who had atypia of undetermined significance of FNAB results and who had at least two radiological malignant suspicious appearance, or the second FNAB performed after 3 months was reported as atypia of undetermined significance, were treated with thyroidectomy. FNAB results and postoperative diagnosis were comparatively examined.

Results: It was reported that 134 patients with an atypia of undetermined significance of FNAB results. Malignancy was detected in 9 patients (23.1%) after histopathological examination. We conclude that surgical planning will be the correct approach in patients with atypia of undetermined significance and in patients who have radiological malignancy criteria to prevent diagnostic delays due to follow-up difficulties.

Keywords: Thyroid, fine needle aspiration biopsy, atypia of undetermined significance

Geliş tarihi/Received: 16.10.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 12.01.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hüseyin Eken, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 257 1379 **E-posta/E-mail:** huseyineken80@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6095-6002

Atıf/Citation: Eken H, Kurnaz E, Balcı MG, Arslan MK. Tiroit İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Sonucu Önemi Belirsiz Atipi Olan Olguların Ameliyat Materyalleri Sonuçları ile Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:240-3 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20181016073153>



GİRİŞ

Tiroit nodüllerinin prevalansı oldukça yüksek olmasına rağmen bu nodüllerden malignite gelişme oranı ve diğer organ maligniteleri ile karşılaştırıldığında tiroit kanserlerindeki mortalite oranı düşüktür. En yaygın endokrin malignite olan tiroid kanserlerinde on yıllık yaşam beklentisi %90-95 düzeyindedir. Tiroit kanserlerinin yaklaşık %90'ı papiller karsinomdur. Cerrahi veya medikal tedavi seçimi ve hastaların takibi açısından malign nodüller ile benign nodüller arasında ayırım yapılması oldukça önemlidir. Ultrason ve ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılması tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi için en uygun yöntemdir (1). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından tiroid nodüllerini kategorize etmek amacıyla Bethesda sınıflandırma sistemi yayınlanmıştır (Tablo 1).

Bu sınıflandırmaya göre tiroid nodülleri; non-diagnostik, benign, önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon, folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüphesi, malignite şüpheli ve malign olarak gruplandırılmaktadır. Önemi belirsiz atipi kategorisi yapısal ve/veya nükleer atipi içeren, ancak folliküler neoplazi açısından şüpheli, malignite açısından şüpheli yada malign olarak sınıflandırılmayan hücrelerden oluşan örnekler için kullanılır (2).

Bu sistem ayrıca her kategori için muhtemel malignite oranlarını ve uygun tedavi seçeneklerini de bildirmektedir (3). Bethesda sistemi bu olgularda %5-15 oranında malignite riski olduğunu öngörmektedir (4). İİAB yapılan nodüllerde yaklaşık %20 oranında önemi belirsiz atipi görülmektedir (5). Yapılan çeşitli çalışmalarda önemi belirsiz atipi sonucu olan hastalarda %6 ile %96,7 aralığında maligniteye rastlandığı bildirilmiştir (6,7). Çalışmanın amacı İİAB sonucu önemi belirsiz atipi (Bethesda kategori 3) olarak raporlanan hastaların ameliyat sonrası patoloji sonuçlarının İİAB sonuçları ile karşılaştırılması olarak değerlendirilmesi, sonuçları literatürle paylaşarak hastaların tedavi ve takibine katkı sağlamaktır.

Tablo 1: 2017 Bethesda tiroid sitopatolojisi raporlama sistemi (2)

Non-diagnostik
Benign
Önemi belirsiz atipi veya önemi belirsiz folliküler lezyon
Folliküler neoplazi veya folliküler neoplazi şüpheli
Malignite şüpheli
Malign

YÖNTEM

2013-2018 yılları arasında tiroid nodülü bulunan ve İİAB yapılan 3148 hasta değerlendirildi. Preoperatif dönemde bütün hastaların tiroid uyarıcı hormon ve T4 değerleri ölçüldü ve hastalara tiroid ultrasonografisi uygulandı. Girişimsel radyoloji uzmanları tarafından hastalara İİAB yapıldı. Hastanın yaşı ve cinsiyeti, nodül boyutu ve yerleşimi, ultrason bulguları ve cerrahi sonrası patoloji raporu klinikopatolojik veriler olarak kayıt edildi. İİAB sonuçları Bethesda sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirildi. Ultrasonografi sonuçlarında nodüllerde düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyon ve internal vaskülarizasyon görülmesi malignite şüpheli radyolojik bulgular olarak kabul edildi. Bu bulgulardan en az ikisinin varlığı hastaya cerrahi karar alınmasında esas belirleyici sebep oldu. İİAB sonucu Bethesda kategori 3 olarak değerlendirilen ve radyolojik olarak en az iki malign şüpheli görünümü olan hastalara veya 3-6 ay sonra yapılan ikinci İİAB sonucu tekrar önemi belirsiz atipi gelen hastalara cerrahi tedavi uygulandı. İİAB sonuçları ve ameliyat sonrası tanıları karşılaştırılarak incelendi. Retrospektif çalışma olmasından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

BULGULAR

İİAB sonuçları önemi belirsiz atipi olarak raporlanan 134 hasta mevcuttu. Hastaların cinsiyete göre sınıflaması yapıldığında 83 (%61,9) hasta kadın, 51 (%38,1) hasta erkekti. Hastaların 30-66 yaş aralığında olduğu görüldü. Ortalama yaş 48,4 idi (Tablo 2).

Cerrahi kararı almamızda etkili olan, nodülde malignite şüphesi uyandıran iki veya daha fazla ultrasonografik bulgu olması veya 3-6 ay sonra yapılan ikinci İİAB sonucu tekrar önemi belirsiz atipi gelmesi idi. Bu kriterleri taşıyan 39 hastaya total tiroidektomi yapıldı, 39 hastanın tamamında (%100) mikrokalsifikasyon mevcuttu. Yirmi dört (%61,5) hastada düzensiz sınırlı nodül olduğu görüldü. On beş (%38,4) hastada internal kanlanma izlendi.

Histopatolojik inceleme sonrası 9 hastada (%23,1) malignite saptandı. Otuz hastada (%76,9) ise benign lezyon olduğu raporlandı. Malign hastaların 8'i (%88,8)

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Sayı	Yaş ortalaması
Kadın	83	50,2
Erkek	51	46,6

papiller karsinomdu. Bir hastada (%11,2) ise tanı folliküler karsinomdu. Raporlanan benign lezyonların 18'inde (%60) tanı multinodüler guatr, 6'sında (%20) Hashimoto tiroiditi, 3'ünde (%10) folliküler adenom, 3'ünde (%10) ise onkositik adenom idi.

TARTIŞMA

Bethesda raporlama sistemi, İİAB ile tiroid nodüllerinin sitopatolojik değerlendirilmesini standardize etmiştir. Nondiagnostik grupta İİAB tekrarı, benign grupta klinik izlem, foliküler neoplazi yada foliküler neoplazi şüphesi olan grupta cerrahi lobektomi, malignite şüpheli veya malign grupta totale yakın tiroidektomi önerilmektedir. Asıl problem belli aralıklarla İİAB tekrarı önerilen kategori olan önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon grubundadır. Bethesda raporlama sistemi, kategori 3 olarak değerlendirilen nodüllerde eğer şüpheli malign radyolojik görünüm yoksa 3-6 ay kadar sonra İİAB tekrarı önermektedir. İkinci İİAB sonucu da önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon olarak sonuçlanırsa cerrahi tedavi önerilmektedir (2,8).

Gharib ve Goellner'in (9) yaptığı çalışmada nodüldeki düzensiz sınırlar, mikrokalsifikasyon varlığı, hipoeojenite, internal kanlanma ve hızlı büyüme malign şüpheli radyolojik görünüm olarak belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise ultrasonografik olarak malign şüpheli iki durum varlığında İİAB sonucunun kanser olarak raporlanma olasılığı %66,7 olarak bildirilmiştir (10). Çalışmamızda İİAB sonrası önemi belirsiz atipi olarak raporlanıp cerrahi uygulanan 39 hastanın 9'unda (%23,1) malignite saptanmıştır.

Kliniğimizde İİAB sonrası önemi belirsiz atipi/önemi belirsiz folliküler lezyon olarak raporlanan nodüller multidisipliner olarak değerlendirilir. Malignite şüphesi uyandıracak radyolojik görünümü olmayan hastalara Bethesda sisteminin de önerdiği gibi İİAB tekrarı planlanır. Ultrasonografik olarak belirtilen birden çok şüpheli lezyon varlığında ise yaklaşım cerrahi tedavidir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde ilk İİAB raporu yanında malignite şüphesi uyandıran en az iki ultrasonografik bulgu mevcuttu.

Takibe aldığımız hastaların üçte birinden fazlasında takipte zorluklar yaşandığı görüldü. Sekiz (%6) hastanın takibini hiç yaptırmadığı, 32 (%23,9) hastanın ise istenen sürelerden oldukça geç periyodlarla takibe geldiğini saptadık. Bu aksamaların coğrafi ve sosyo-ekonomik

şartlardan olduğunu düşünmekteyiz. Bu durumun hasta takibini zorlaştırdığını ve takip aralıklarının fazlaca uzadığını görmekteyiz.

SONUÇ

Sitoloji sonucu önemi belirsiz atipi gelen ve radyolojik olarak malignite kriterleri taşıyan yaklaşık 4 hastanın 1'inde kanserle karşılaşma ihtimali olduğundan bu hastalarda cerrahi planlamanın doğru yaklaşım olacağı ve hastaların takip zorluğundan kaynaklanan tanısız gecikmeleri engelleyeceğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma olmasından dolayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olmasından dolayı alınmamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.K., H.E., M.G.B., Dizayn: E.K., H.E., M.G.B., Veri Toplama veya İşleme: E.K., H.E., M.G.B., M.K.A., Analiz veya Yorumlama: E.K., H.E., M.G.B., M.K.A., Literatür Arama: E.K., H.E., M.G.B., M.K.A., Yazan: H.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
2. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2009;19:1159-65.
3. Cibas ES, Ali SZ, NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 2009;132:658-65.
4. Onder S, Firat P, Ates D. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: an institutional experience of the outcome of indeterminate categories. *Cytopathology* 2014;25:177-84.
5. Hamburger JI. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:335-9.
6. Nayar R, Ivanovic M. The indeterminate thyroid fine needle aspiration: experience from an academic center using terminology similar to that

- proposed in the 2007 National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. *Cancer* 2009;117:195-202.
7. Kim SK, Hwang TS, Yoo YB, Han HS, Kim DL, Song KH, et al. Surgical results of thyroid nodules according to a management guideline based on the BRAFV600E mutation status. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:658-64.
 8. Ali ZS, Cibas ES. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. New York, Springer, 2010.
 9. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118:282-9.
 10. Ryu YJ, Jung YS, Yoon HC, Hwang MJ, Shin SH, Cho JS, et al. Atypia of undetermined significance on thyroid fine needle aspiration: surgical outcome and risk factors for malignancy. *Ann Surg Treat Res* 2014;86:109-14.

Anterior and Posterior Iliac Crest Bone Graft Donor Site Morbidities: A Comparing Retrospective Study

Anterior ve Posterior İliak Kanat Kemik Grefti Donör Bölge Morbiditeleri: Karşılaştırmalı Retrospektif Çalışma

İD Mehmet Ali Talmaç, İD Mehmet Akif Görgel, İD Muharrem Kanar, İD Samet Erinç, İD Ahmet Hamdi Olçar, İD Hacı Mustafa Özdemir

Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedic, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Autogenous bone grafts are frequently used in orthopedic surgery. The most common donor site for autogenous bone grafting is the iliac crest (IC). A number of complications have been reported after IC bone graft harvesting. The aim of this study was to compare anterior and posterior IC (AIC and PIC) harvesting site morbidities and postoperative subjective pain levels.

Methods: Eighty-seven patients were included in the study. Grafts were harvested from the posterior IC in 21 patients and from the AIC in 66 patients. We retrospectively reviewed all patients' preoperative demographics, types of graft obtained, scar dimensions (cm), and donor site complications. Pain level at harvesting site is evaluated with visual analog scale (VAS) score on a postoperative day 1, 7, 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, and final follow-up.

Results: There was no statistically significant difference between the groups with respect to the preoperative demographics, types ratio of graft obtained, the mean follow-up time, complications ratio, and the mean VAS scores on 28, 56, and final follow-up. The mean VAS scores on 1, 7, and 14 in the ICA group were significantly higher than in the ICP group. The mean scar dimension of the ICP group was significantly higher than of the ICA group.

Conclusion: The AIC and PIC are optimal donor sites for harvesting. There was no difference in perioperative and postoperative complications between the AIC and PIC donor sites. Autologous bone grafting from the PIC decreased pain at the donor site compared to the AIC for at least two postoperative weeks. However, the PIC donor site had a poorer cosmetic appearance.

Keywords: Bone graft, complication, iliac crest, visual analogue scale

ÖZ

Amaç: Otojen kemik greftleri ortopedik cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Otojen kemik grefti için en sık kullanılan verici bölge iliak kresttir (IC). IC kemik grefti alınımından sonra birtakım komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, anterior ve posterior IC (AIC ve PIC) donör bölge morbiditelerini ve postoperatif subjektif ağrı düzeylerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya 87 hasta dahil edildi. Greftler 21 hastada posterior IC ve 66 hastada AIC'den alındı. Tüm hastaların preoperatif demografik özellikleri, elde edilen greft tipleri, skar boyutları (cm) ve verici bölge komplikasyonları retrospektif olarak incelendi. Hasat bölgesindeki ağrı düzeyi, postoperatif 1. günde, 7. günde, 2. haftada, 4. haftada, 8. haftada ve son takipte visual analog skala (VAS) skoru ile değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında ameliyat öncesi demografik özellikler, elde edilen greft tipleri, ortalama takip süresi, komplikasyon oranları, postoperatif 4. hafta, 8. hafta ve son takip VAS skoru ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. AIC grubunda postoperatif 1. gün, 7. gün ve 2. hafta görsel analog skala skoru ortalamaları posterior IC grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Posterior IC grubunun ortalama skar boyutu, AIC grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Sonuç: AIC ve PIC, greft almak için en uygun donör bölgelerdir. AIC ve PIC verici bölgeleri arasında perioperatif ve postoperatif komplikasyonlar açısından fark yoktu. Posterior IC'den otolog kemik greftlemesi, en az postoperatif iki hafta AIC'ye kıyasla verici bölgedeki ağrıyı azaltmıştır. Bununla birlikte, posterior IC verici alanı daha kötü bir kozmetik görünüme sahipti.

Anahtar Kelimeler: Kemik grefti, komplikasyon, iliak krest, visual analog skala

Received/Geliş tarihi: 24.10.2018 | Accepted/Kabul tarihi: 27.01.2019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Ali Talmaç, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedic, İstanbul, Turkey

Phone/Telefon: +90 555 552 93 29 **E-mail/E-posta:** drtalmac2@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-7734-6438

Citation/Atıf: Talmaç MA, Görgel MA, Kanar M, Erinç S, Olçar AH, Özdemir HM. Anterior and Posterior Iliac Crest Bone Graft Donor Site Morbidities: A Comparing Retrospective Study. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:244-9 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20181024012248>



INTRODUCTION

Autogenous bone grafts are frequently used in orthopedic surgery for reconstruction of bony defects, augment bone healing, lengthen bones, treating malunion or nonunion, spinal fusion surgery, or performing arthrodesis. In the United States, approximately 500.000 autogenous bone grafting procedures are performed annually (1).

The best origin of the bone graft is the autogenous bone, which has osteoinductive, osteoconductive, and osteogenic properties (2). The autogenous grafts are nonimmunogenic and it's more biological than allogenic grafts (3). Various donor sites such as iliac crest (IC), proximal tibia, distal radius, olecranon and rib can be used for autogenous bone grafts (3). The most common donor site for the autogenous bone grafting is the IC (4). IC donor sites have many advantages such as easy accessibility, the ability of primary wound healing, and having a large volume of bone (5-9). In addition, the harvesting of bone and preparation of the recipient site can be done simultaneously (7). There are also a number of disadvantages in terms of harvesting from IC. Due to the distance between IC internal and external cortices is very low especially at anterior iliac crest (AIC), harvesting can be difficult and fracture of IC may lead to other complications such as long-term immobilization (8,9).

Autogenous bone graft volume at the IC donor site is enough for collecting of cancellous, cortical, or cortico-cancellous bone graft in the desired amount (5). However, a number of complications have been reported after AIC and posterior iliac crest (PIC) bone grafting. The reported complications were: prolonged pain, hematoma, seroma, infection, fracture, visceral complications, and paresthesia (6-10).

IC autogenous bone grafts can be harvested from AIC or PIC. The AIC is more accessible than the PIC but bone volume of PIC is greater than AIC (2,8). Preference the optimal approach for IC harvesting is a challenge for orthopedics surgeons. The aim of this study was to compare AIC and PIC bone grafting site morbidities and postoperative subjective pain levels. We wanted to define problems related to the donor sites of the IC.

METHOD

This study was conducted as a retrospective clinical study. The study protocol was approved by the Şişli Hamidiye Etfal

Hospital Ethics Committee. Ethics committee approval and number was 1270. We identified 103 patients aged ≥ 18 years who underwent bone graft surgery between September 2013 and September 2017. Indications in our study for bone graft surgery included reconstruction of bony defects, fracture malunion or nonunion, spinal fusion surgery and performing arthrodesis. We included patients whose bone grafts were harvested from AIC or PIC. Our exclusion criteria were age < 18 years, history of bone graft surgery before September 2013, history of pelvis or proximal femur fracture before September 2013, cognitive impairment, paresthesia of the pelvic region or lower limbs, leg-length discrepancy, and a follow-up period of less than 1 year. Additionally, 3 patients were lost to follow-up. At finally, 87 patients were included in the study. Grafts were harvested from the PIC in 21 patients (ICP group) and from the AIC in 66 patients (ICA group).

Data for this study were collected from patient's history, the digital data bank including operated patients' informations and outpatient clinic notes. Demographic information was collected retrospectively following consent that included age, gender, body mass index (BMI; kg/m^2), smoking history, type of graft obtained from harvesting site (cancellous, bicortical, or cortico-cancellous), and scar dimension at harvesting site (cm). Subjective pain level at harvesting site is evaluated with visual analog scale (VAS) score on postoperative day 1 (PD 1), 7 (PD 7), 2 weeks (PD 14), 4 weeks (PD 28), 8 weeks (PD 56), and final follow-up. VAS scores were determined on a scale of 0-10. Complications were divided into: iatrogenic bicortical perforation of the iliac crest; donor site seroma; donor site hematoma; donor site superficial or deep infection; pelvic fracture; impaired wound healing; arteriovenous fistula; disturbance of gait; paralytic ileus; ureteral injury; herniation; meralgia paraesthetica; tenderness during palpation; difficulties at walking and difficulties at climbing stairs. Statistical comparisons were made for all variables between the groups and the results were evaluated. Scar dimension, tenderness during palpation, difficulties at walking, and difficulties at climbing stairs were evaluated only at the final follow-up.

This study has been approved by Ethics Committee of our hospital. Informed consent was obtained from all patients included in the study. The study protocol was approved by the Şişli Hamidiye Etfal Hospital Ethics Committee. Ethics committee approval and number was 1270.

Statistical Analysis

SPSS 15.0 for Windows 7 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA) was used for the statistical analysis. Categorical variables are reported as numbers and percentages, while numerical variables are reported as means, standard deviations and minimum–maximum ranges. When the numerical variables provided the normal distribution condition, the independent two group comparisons were compared with Student's t-test, and when the normal distribution condition was not met, the Mann-Whitney U test was compared with the chi-square analysis. For all tests, statistical significance was defined as an alpha level of $p < 0.05$.

RESULTS

The mean age of 87 patients included in the study was 46.7 ± 14.8 (18–87) years, the mean BMI was 29.8 ± 3.8 (22.8–37.6), and 55 patients (63.2%) were male. The mean follow-

up time was 3.3 ± 1.5 (1–5) years. There was no statistically significant difference between the groups with respect to the mean age, male to female ratio, the mean BMI, smokers ratio, types ratio of graft obtained, the mean follow-up time, and complications ratio (Table 1) (Figure 1). The mean scar dimension was 7.4 ± 0.8 cm in the ICP group and was statistically significant higher than in the ICA group (4.5 ± 0.8 cm).

Complications not found in any patient were iatrogenic bicortical perforation of the IC, donor site deep infection, pelvic fracture, impaired wound healing, arteriovenous fistula, disturbance of gait, paralytic ileus, ureteral injury, herniation, and meralgia paraesthetica.

The mean VAS scores on PD 1, PD 7, and PD 14 in the ICA group were statistically significant higher than in the ICP group ($p < 0.001$) (Table 1). However, statistical analysis showed that there was no statistically significant difference

Table 1: Patients data

Variable	ICA group (n=66)	ICP group (n=21)	p
Age (years)	46.4 ± 14.9 (18–87)	47.6 ± 15.0 (18–84)	0.747
Male gender	41 (62.1)	14 (66.7)	0.707
BMI (kg/m ²)	29.7 ± 3.6 (23.5–36.8)	30.2 ± 4.4 (22.8–37.6)	0.691
Smoking history	26 (39.4)	8 (38.1)	0.915
Type of graft obtained			
Cortico-cancellous	19 (28.8)	8 (38.1)	0.553
Bicortical	4 (6.1)	0 (0.0)	
Cancellous	43 (65.2)	13 (61.9)	
Scar dimension (cm)	4.5 ± 0.8 (2–5)	7.4 ± 0.8 (6–8)	<0.001
Follow-up (years)	3.3 ± 1.5 (1–5)	3.1 ± 1.5 (1–5)	0.578
VAS score at harvesting site			
PD 1	5.32 ± 0.71 (4–6)	3.24 ± 0.54 (2–4)	<0.001
PD 7	3.11 ± 0.68 (2–5)	1.62 ± 0.67 (1–3)	<0.001
PD 14	2.23 ± 0.55 (1–3)	0.71 ± 0.46 (0–1)	<0.001
PD 28	0.30 ± 0.50 (0–2)	0.14 ± 0.36 (0–1)	0.180
PD 56	0.11 ± 0.31 (0–1)	0.00 ± 0.00 (0–0)	0.122
Final follow-up	0.00 ± 0.00 (0–0)	0.00 ± 0.00 (0–0)	1.000
Donor site complications			
Seroma	8 (12.1)	3 (14.3)	0.722
Hematoma	7 (10.6)	2 (9.5)	1.000
Superficial infection	2 (3.0)	2 (9.5)	0.244
Tenderness during palpation	5 (7.6)	1 (4.8)	1.000
Difficulties at walking	14 (21.2)	2 (9.5)	0.337
Difficulties at climbing stairs	16 (24.2)	3 (14.3)	0.545

Values are expressed as means \pm standard deviations (mean \pm SD) and minimum–maximum ranges (min–max) or as numbers of patients (n) and percentages (%). BMI: Body mass index, VAS: Visual analogue scale, PD: Postoperative day, ICA: Anterior iliac crest group, ICP: Posterior iliac crest group



Figure 1: Postoperative AIC donor site minor complication
AIC: Anterior iliac crest

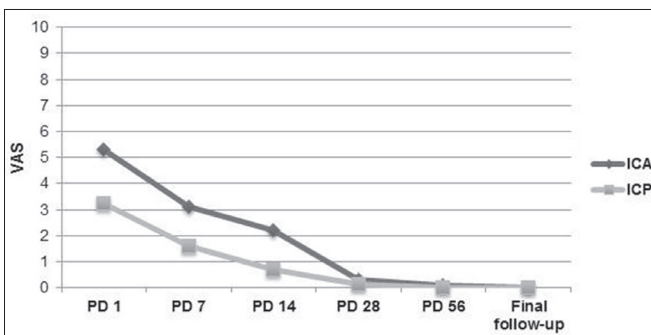


Figure 2: The mean VAS rating at the harvest site. The pain was statistically more severe in the ICA group than in the ICP group on PD 1, PD 7, and PD 14 ($p < 0.001$), with no significant difference in the mean VAS scores on PD 28, PD 56, and final follow-up
VAS: Visual analogue scale, ICA: Anterior iliac crest group, ICP: Posterior iliac crest group

between the groups in the aspect of the mean VAS scores on PD 28, PD 56, and final follow-up (Figure 2).

DISCUSSION

The most common donor site for autologous bone grafting is the IC. Determination of the donor site for harvesting

depends on the required bone volume, patient's recipient site, and the surgeons' preference (3,4). To avoid wasting extra time for bone harvesting procedure, orthopedic surgeons generally tends to select the donor site according to the patient's position on the operation table. Accordingly, if the spinal fusion with the posterior approach is planned, PIC is preferred for the donor site, however, AIC is preferred if the spinal fusion is planned with the anterior approach. Nevertheless, different harvesting sites have led to various complications associated with the donor sites (7-10). That the autologous bone grafting procedure is susceptible to occurring of various complications and morbidities necessitate the evaluating of the overall effectiveness of the procedures. Also, it is important to figure out different donor sites in terms of subjective pain, morbidity, quality, and quantity.

Hall et al. (11) conducted a comparative anatomic cadaver study. They indicated that the mean cancellous bone volume of the PIC site statistically greater than the AIC site. In another comparative fresh cadaver study, Engelstad et al. (12) found that the mean compressed cancellous bone volume of the PIC site significantly greater than of the AIC site. Chiodo et al. (13) reported that osteogenic and hematopoietic progenitor cell content differences between the donor sites. However, Takemoto et al. (14) investigated the mRNA levels of bone morphogenetic proteins and their receptors in the bone marrow of the different donor sites and they did not find any statistically significant differences between the three different donor sites. Marx et al. (15) reported that the yield of total nucleated, CD44+, and CD105+ cells was equal between the AIC and PIC. These results indicate that the qualitative choice more difficult than the quantitative choice between different donor sites.

IC donor site major complication rates described ranging from 2% to 8% in the literature and in a series of studies, major complications such as iatrogenic bicortical perforation of the iliac crest, donor site deep infection, pelvic fractur, impaired wound healing, and visceral complications have been reported perioperatively (7-10,16-21). However, none of the patients had any of these complications in our study. These results suggest that the harvesting can be collected from donor sites without major complication if surgical technical procedures are followed.

IC donor site minor complication rates described ranging from 9% to 40% in the literature (7-10,17-21). A retrospective review showed that PIC donor site has the lower risk of

minor complications than AIC donor site (7). Also, Edward and Michael (9) conducted a retrospective review that indicated the minor complication rate of PIC donor site was lower than the AIC donor site. However, Kessler et al. (8) reported that PIC and AIC donor site minor complication rates were similar. In our study, there was no statistically significant difference between the ICA and ICP groups for all complications.

Mauffrey et al. (22) found that the subjective pain from AIC donor site was higher than that at the proximal tibia or olecranon. In the literature, there was no study comparing the pain levels of AIC and PIC donor sites with VAS including postoperative two months and final follow-up. In the study of Ahlmann et al. (7), the variables related to pain were temporary pain and residual pain. They found that AIC donor site temporary and residual pain rates were 5% and 2%, respectively. In addition, PIC donor site group patients did not have temporary or residual pain in their study. In our study, the mean VAS score of ICA group statistically significantly higher than the mean VAS score of ICP group, on PD 1, PD 5, and PD 14. However, as the patients recovered, no statistically significant differences the mean VAS scores of groups, on PD 28 and PD 56. All patients' VAS scores were 0 on final follow-up. These findings suggest that the PIC should be preferred for the patients allowed to mobilization and rehabilitation in the early postoperative period.

In the literature, smoking history is evaluated in a few studies related to autogenous bone grafting. Sheyan et al. reported that the tobacco using rate was 40% in the patients who underwent bone grafting from AIC (17). We found that the rate of tobacco using is similar to their study and no statistically significant differences between ICA and ICP groups were found. We also evaluated the types of obtained graft and we found no statistically significant difference between the groups.

IC donor site scar dimensions are important for cosmetic appearance. In the literature, including the morbidity of IC donor sites, the variables related to cosmetic appearance were generally subjective and there were no objective measurements (7,19,21,23). The studies based on objective measurements of the scar dimensions did not compare the AIC and PIC donor sites scar dimensions, separately (18,20,24). At the final follow-up, we measured the scar dimensions of all patients in cm and the mean scar

dimension of ICP group was significantly higher than the ICA group. The reason for this result could be that the soft tissue thickness on the AIC donor site is less than the PIC donor site and this result implies that the ICP group patients have a poorer cosmetic appearance.

Despite our informative findings, this study had some limitations, including a retrospective study design, functional scale, the detailed consumption of analgesics, the bias of the patient's subjective tolerance to pain, and relatively small number of patients. In addition, there was no evaluation of graft quantity, of grafts' osteogenic, osteoinductive and osteoconductive effectiveness, of the VAS rating at the recipient site, and of bone union.

CONCLUSION

In conclusion, to summarize, the AIC and PIC are optimal donor sites for harvesting. There was no difference in perioperative and postoperative complications between the AIC and PIC donor sites. The patients in the ICP group have less pain than those in the ICA group at least two weeks postoperatively. However, the PIC donor site had a poorer cosmetic appearance.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Şişli Hamidiye Etfal Hospital Ethics Committee. Ethics committee approval and number was 1270.

Informed Consent: Informed consent was obtained from all patients included in the study.

Peer-Review: Externally and internally peer-review.

Authorship Contributions

Concept: M.A.T., M.A.G., H.M.Ö., Design: M.A.T., M.A.G., H.M.Ö., Data Collection or Processing: A.H.O., S.E., Analysis or Interpretation: M.K., Literature Search: A.H.O., S.E., Writing: M.A.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Greenwald AS, Boden SD, Goldberg VM, Khan Y, Laurencin CT, Rosier RN, et al. Bone-graft substitutes: facts, fictions, and applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:98-103.

2. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:27-36.
3. Huang YC, Chen CY, Lin KC, Renn JH, Tarng YW, Hsu CJ, et al. Comparing morbidities of bone graft harvesting from the anterior iliac crest and proximal tibia: a retrospective study. *J Orthop Surg Res* 2018;13:115-24.
4. Morris MT, Tarpada SP, Cho W. Bone graft materials for posterolateral fusion made simple: a systematic review. *Eur Spine J* 2018;27:1856-67.
5. Kim DH, Rhim R, Li L, Martha J, Swaim BH, Banco RJ, et al. Prospective study of iliac crest bone graft harvest site pain and morbidity. *Spine J* 2009;9:886-92.
6. Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML. Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop Relat Res* 1997;339:76-81.
7. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:16-20.
8. Kessler P, Thorwarth M, Bloch-Birkholz A, Nkenke E, Neukam FW. Harvesting of bone from the iliac crest-comparison of the anterior and posterior sites. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2005;6:43-51.
9. Edward MY, Michael WC. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 1989;3:192-5.
10. Becker ST, Warnke PH, Behrens E, Wiltfang J. Morbidity after iliac crest bone graft harvesting over an anterior versus posterior approach. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69:48-53.
11. Hall MB, Vallerand WP, Thompson D, Hartley G. Comparative anatomic study of anterior and posterior iliac crests as donor sites. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:560-3.
12. Engelstad ME, Morse T. Anterior iliac crest, posterior iliac crest, and proximal tibia donor sites: a comparison of cancellous bone volumes in fresh cadavers. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:3015-21.
13. Chiodo CP, Hahne J, Wilson MG, Glowacki J. Histological differences in iliac and tibial bone graft. *Foot Ankle Int* 2010;31:418-22.
14. Takemoto RC, Fajardo M, Kirsch T, Egol KA. Quantitative assessment of the bone morphogenetic protein expression from alternate bone graft harvesting sites. *J Orthop Trauma* 2010;24:564-6.
15. Marx RE, Tursun R. A qualitative and quantitative analysis of autologous human multipotent adult stem cells derived from three anatomic areas by marrow aspiration: tibia, anterior ilium, and posterior ilium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28:290-4.
16. Babbi L, Barbanti-Brodano G, Gasbarrini A, Boriani S. Iliac crest bone graft: a 23- years history of infection at donor site in vertebral arthrodesis and a review of current bone substitutes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4670-6.
17. Armaghani SJ, Even JL, Zern EK, Braly BA, Kang JD, Devin CJ. The evaluation of donor site pain after harvest of tricortical anterior iliac crest bone graft for spinal surgery: A prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41:191-6.
18. Sudhakar KNV, Mohanty R, Singh V. Evaluation of donor site morbidity associated with iliac crest bone harvest in oral and maxillofacial, reconstructive surgery. *J Clin Diagn Res* 2017;11:28-33.
19. Shin SR, Tormetta P 3rd. Donor site morbidity after anterior iliac bone graft harvesting. *J Orthop Trauma* 2016;30:340-3.
20. Kuik K, Putters TF, Schortinghuis J, van Minnen B, Vissink A, Raghoobar GM. Donor site morbidity of anterior iliac crest and calvarium bone grafts: A comparative case-control study. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44:364-8.
21. Loeffler BJ, Kellam JF, Sims SH, Bosse MJ. Prospective observational study of donor-site morbidity following anterior iliac crest bone-grafting in orthopaedic trauma reconstruction patients. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:1649-54.
22. Mauffrey C, Madsen M, Bowles RJ, Seligson D. Bone graft harvest site options in orthopaedic trauma: a prospective in vivo quantification study. *Injury* 2012;43:323-6.
23. Gil-Albarova J, Gil-Albarova R. Donor site reconstruction in iliac crest tricortical bone graft: surgical technique. *Injury* 2012;43:953-6.
24. Fasolis M, Boffano P, Ramieri G. Morbidity associated with anterior iliac crest bone graft. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:586-91.

Karpal Tünel Sendromu-Metabolik Sendrom İlişkisi

Relationship Between Carpal Tunnel Syndrome and Metabolic Syndrome

Şule Umut Aydemir¹, Aysel Tekeşin², Ahmet Yıldırım³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Karpal tünel sendromu (KTS) tanısı klinik bulgular, fizik muayene ve elektromiyografi (EMG) ile konur. Vücut kitle indeksi (VKİ) KTS gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Diyabet, hipotiroidi, hormon replasman tedavisi, kortikosteroid kullanımı gibi birçok faktör KTS'ye sebep olmaktadır. Metabolik sendrom bileşenleri KTS nedenleri olarak birbiri ardına bildirilmiştir. Ancak, metabolik sendrom ile KTS arasındaki ilişkiye dair az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, metabolik sendrom ve KTS ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamız EMG laboratuvarımıza KTS ön tanısı ile elektrofizyolojik olarak KTS tanısı verifikasyonu için gönderilen 160 (30 erkek ve 130 kadın) sağ el dominant hasta üzerinde yapıldı. Hastalar 2005 Uluslararası Diyabet Vakfı metabolik sendrom tanı kriterlerine göre metabolik sendromu olanlar ve metabolik sendromu olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, dominant ve etkilenen el, boy, kilo kaydedildi. Elektrofizyolojik değerlendirmeye göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılan hastalarda metabolik sendrom ile KTS arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 46,49±11,75 yıl olup 130'u (%81,3) kadın idi. Tüm hastaların VKİ ortalaması 29,80±5,28 dir. %58,8 (n=94) hastaya metabolik sendrom tanısı konuldu. Elektrofizyolojik olarak KTS tanısı alan 110 hastanın 83'ünde (%75,5) metabolik sendrom mevcuttu. Elektrofizyolojik olarak KTS saptanmayan 50 hastanın 11'inde (%22) metabolik sendrom bulundu. KTS ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Sonuç olarak metabolik sendrom, elektrofizyolojik olarak KTS saptanan hastalarda daha yüksek orandadır. KTS saptanmış olan obez hastalarda KTS'ye yönelik uygulanabilecek tedavinin dışında hastalarda metabolik sendrom tanısı olabileme riski akılda tutulmalı hastaya doğru yönlendirilme sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, metabolik sendrom, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Objective: Carpal tunnel syndrome (CTS) is diagnosed by clinical findings, physical examination and electromyography (EMG). Body mass index (BMI) is an important risk factor in the development of CTS. Numerous factors such as diabetes, hypothyroidism, hormone replacement therapy and corticosteroid use cause carpal tunnel syndrome. Metabolic syndrome components have been reported as the causes of carpal tunnel syndrome. However, there are few studies on the relationship between CTS and metabolic syndrome. In this study, we aimed to reveal the relationship between metabolic syndrome and carpal tunnel syndrome.

Methods: A total of 160 (30 male and 130 female) right-hand dominant patients, who were referred to our EMG laboratory with CTS pre-diagnosis and electrophysiologically diagnosis verification of CTS, were included in the study. Patients were divided into two groups as those with metabolic syndrome and those without metabolic syndrome, according to the 2005 International Diabetes Federation metabolic syndrome diagnosis criteria. Age, gender, dominant and affected hands, height, and weight of all patients were recorded. The relation between metabolic syndrome and CTS was statistically compared in patients grouped as mild, moderate and severe according to electrophysiological evaluation.

Results: Mean age of the patients included in the study was 46.49±11.75 years, and 130 (81.3%) of them were female. Average BMI of all patients was 29.80±5.28. Of the patients, 58.8% (n=94) was diagnosed with metabolic syndrome. Metabolic syndrome was present in 83 (75.5%) out of 110 patients with electrophysiologically diagnosed CTS. Metabolic syndrome was found in 11 (22%) of 50 patients with no CTS electrophysiologically. A significant relationship was found between metabolic syndrome and CTS.

Conclusion: As a result, the metabolic syndrome is higher in patients electrophysiologically diagnosed with CTS. In obese patients with CTS, the risk of having metabolic syndrome should be considered, and correct referral should be made in addition to the treatment that may be applied for CTS.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, metabolic syndrome, body mass index

Geliş tarihi/Received: 27.12.2018 | Kabul tarihi/Accepted: 09.05.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aysel Tekeşin, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 532 558 66 38 **E-posta/E-mail:** atekesin@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-0856-9387

Atıf/Citation: Aydemir ŞU, Tekeşin A, Yıldırım A. Karpal Tünel Sendromu-Metabolik Sendrom İlişkisi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:250-8 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20181227115429>



GİRİŞ

Medyan sinirin el bileğinde karpal tünel içinde kompresyonu sonucu meydana gelen klinik tabloya karpal tünel sendromu (KTS) denilmektedir. KTS en sık karşılaşılan tuzak nöropatisidir (1,2).

KTS genellikle 3-5. dekadlar arasında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sık görülür (3). Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun %0,1-0,5'inde KTS'ye rastlandığı bildirilmiştir (4-6). En sık, nedenin bulunamadığı idiyopatik formda görülür (1,7,8). Bilinen başlıca risk faktörleri; kadın cinsiyet, obezite ve diyabetir. Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) KTS gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (9).

İlk olarak dominant el tutuluşu olsa da bir süre sonra iki elde belirtiler ortaya çıkar (10). Erken dönemlerde hastayı uykudan uyandıran, elden başlayıp ön kol ve omuza yayılan eli sallamakla hafifleyen parestezi ve ağrılar, daha ileri evrelerde tenar güçsüzlük ve tenar atrofiler görülür (10). KTS'de tanı; semptomlar, fizik muayene bulguları ile bu bulguların elektrofizyolojik olarak onaylanmasına dayanır.

Metabolik sendrom (MetS); abdominal obezite, ateroskleroz, dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflamatuvar durum ile karakterize bir endokrinopatidir (11). Sendromun hem kendisi hem de komponentleri kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (12).

Ülkemizde yapılan "Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF)" çalışmasına göre, MetS prevalansı 1990 yılında %24,4 iken, 2000 yılında %36,2'ye yükselmiş ve 2009-2011 verilerine göre, MetS sıklığı geride kalan on yıl içerisinde önemli ölçüde artmaya devam etmiştir: Kırk yaş ve üzeri nüfusta erkekte %49,8, kadında %54,5 olarak bulunmuştur (13). Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sıklığı giderek artmaktadır.

Literatürde MetS ile KTS birtelliğini inceleyen az sayıda yayın bulunmaktadır. Biz bu çalışmada klinisyen tarafından KTS ön tanısı ile elektromiyografi (EMG) laboratuvarına yönlendirilen hastalarda, MetS ile KTS arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Çalışma, Eylül 2011-Kasım 2011 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Poliklinik'lerine başvuran, klinik olarak KTS ön tanısı alan ve EMG laboratuvarına KTS tanısının elektrofizyolojik olarak

doğrulanması için yönlendirilen, 20-70 yaş aralığında, 30'u erkek ve 130'u kadın olmak üzere toplam 160 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma için tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden karar no: 146 ile etik kurul onayı alındı.

KTS'ye yönelik klinik değerlendirme testleri, nörolojik muayene bulguları, laboratuvar testleri, hastalara ait yaş, cinsiyet, bel çevresi, tansiyon arteriyel ölçümleri, kilo ve boy bilgileri kayıt edildi.

Yapılan çalışmada kullanılan KTS tanısall parametreleri: Elde hissizlik, parestezi; medyan sinir dağılımında semptomların ortaya çıkması; el pozisyonunu değiştirmekle semptomların azalması; uyku ile semptomların provoke olması; elde, kolda ağrı; el veya kolun tekrarlayan veya sürekli hareketi ile semptomların provoke olması; el sallama ile semptomların azalması; medyan sinir dağılımında duyu kaybı; tenar kas atrofi veya güçsüzlük; Tinel veya Phalen test pozitifliği olarak alınmıştır (14).

Dışlama kriterleri: Gebelik; B12 vitamin değeri düşüklüğü; el bileği travması veya cerrahi operasyon öyküsü; hasta yaşının 20'den küçük veya 70'ten büyük olması; medyan siniri etkileyebilecek diyabet, kronik böbrek yetmezliği, gut, romatoid artrit, tiroid, akromegali hastalıkları gibi sistemik hastalıkları olanlar; polinöropati, torasik outlet sendromu, pleksopati, servikal diskopatının olması; kardiyak pacemaker, eski anevrizma klipsleri, aortik kapak, yeni stent takılanlar; steroid kullanımı olan hastalardır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kilogram cinsinden ağırlık değeri, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, Uluslararası Diyabet Vakfı (UDV) 2005 MetS tanı kriterlerine göre iki gruba ayrıldılar. MetS tanı kriterlerini doldurmayan 66 olgu "MetS (-)", MetS tanı kriterlerini dolduran 94 olgu "MetS (+)" olarak tanımlandı.

Çalışmada Nihon Kohden MEB-9400K (Nihon Kohden, Korp, Tokyo, Japonya, 2011) sistemi kullanıldı. EMG laboratuvarımızda filtre ayarı motor iletim çalışmaları için 20 Hz ile 10 kHz arasında, stimülasyon sıklığı 1 Hz ve stimülasyon süresi 0,2 msn; duyu iletim çalışmaları için filtre ayarı 20 Hz ile 2 kHz arasında, stimülasyon sıklığı 1 Hz ve stimülasyon süresi 0,2 msn olarak ayarlanmıştır. Rutin EMG incelemelerinde olduğu gibi prosedür boyunca

oda sıcaklığı ortalama 25 derece ve deri sıcaklığı 31-34 °C arasında tutulmuştur. Elektrofizyolojik incelemelerimizde Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Derneği önerileri dikkate alınmıştır (15).

Rutin EMG incelemelerinde olduğu gibi çalışma boyunca üst ekstremitte sinir iletim çalışmaları, bir sabit akım uyarıcısı ve yüzeysel elektrod kaydı ile supramaksimal perkütan stimülasyon standart teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Medyan ve ulnar duyu iletimleri sırasıyla 2. ve 5. parmaklara kayıt elektrodları, el bileğine uyarıcı elektrod yerleştirilerek antidromik olarak ölçülmüş, ayrıca 4. parmakta medyan-ulnar tepe latansı kaydı yapılmıştır. Medyan sinir motor iletim çalışmasında abduktör pollicis brevis'ten, ulnar sinir motor yanıt için abduktör digiti minimi kasından kayıt alınmış; distal latans, amplitüd ve sinir iletim hızları hesaplanmıştır.

Tüm olgularda her iki el çalışılmış olup elektrofizyolojik olarak hastalar aşağıdaki kriterlere göre sınıflandırılmıştır.

Hafif Karpal Tünel Sendromu: Uzamış (mutlak veya göreceli) medyan duysal latans ± medyan duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünün normal sınırın altına düşmesi,

Orta Karpal Tünel Sendromu: Uzamış medyan duysal latans ve (mutlak veya göreceli) uzamış medyan motor distal latans,

Ağır Karpal Tünel Sendromu: Uzamış medyan motor ve duysal distal latans ile birlikte medyan bileşik kas aksiyon potansiyeli düşüklüğü veya yokluğudur.

Karşılaştırmalar MetS varlığına/yokluğuna, MetS tanı kriterlerine, KTS ön tanılı olguların semptom ve muayene bulgularına, yaşa, cinsiyete, VKİ'ye, elektrofizyolojik olarak KTS varlığı/yokluğuna, elektrofizyolojik olarak KTS saptanan olguların KTS şiddetine göre hasta ve el bazında yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 & Power Analysis and Sample Size (PASS) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Student t-test; 3 grup ve üzerinde olan gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun

tespitinde Tukey dürtüştüç anlamlı fark test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi, Yates Düzeltmeli ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ ve $p < 0,01$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma, Eylül 2011-Kasım 2011 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi EMG Laboratuvar'ına KTS ön tanısı ile yönlendirilen toplam 160 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda KTS saptanmayan olguların yaşları ortalamasının tek ve çift taraflı KTS saptanan olguların yaşları ortalamasına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür ($p=0,002$, $p=0,003$, $p < 0,01$).

Olguların %58,8'inde ($n=94$) MetS saptanmıştır. Elektrofizyolojik olarak KTS saptanan 110 (%68,8) olgu mevcuttur. Olguların %11,3'ünde ($n=18$) sadece sağ tarafta; % 3,1'inde ($n=5$) sadece sol tarafta ve %54,4'ünde ($n=87$) bilateral KTS saptanmıştır.

KTS ile MetS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p < 0,01$); elektrofizyolojik olarak KTS saptanan olguların 83'ünde (%75,5) MetS görülmüştür. Elektrofizyolojik olarak KTS saptanmayan olguların 39'unda (%78) ise MetS saptanmamıştır (Tablo 2).

Ayrıca ellerde MetS varlığına göre KTS varlığı değerlendirmeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

MetS (+) olgularda, KTS varlığı ve yokluğunun demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ortalamaları, cinsiyet durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık

Tablo 1: KTS ön tanılı hastaların demografik verileri

KTS ön tanılı olgular	Aralık
Yaş	46,49±11,75 20-69
Cinsiyet (E/K)	%18,8 (n=30)/%81,3 (n=130)
VKİ	29,80±5,28 19,43-48,32
Kilo durumu	%22,5 (n=36) normal kilolu %26,9 (n=43) fazla kilolu %50,6 (n=81) obez
MetS	%58,8 (n=94)

KTS: Karpal tünel sendromu, E: Erkek, K: Kadın, VKİ: Vücut kitle indeksi, MetS: Metabolik sendrom

saptanmamıştır ($p>0,05$). Olguların tümü incelendiğinde; cinsiyete göre KTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$).

Olguların KTS semptom ve muayene bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Elektrofizyolojik olarak KTS saptanan KTS (+) olgulardaki parestezi oranı, medyan sinir dağılımında semptomun ortaya çıkma oranı, el pozisyonunu değiştirmekle semptomda azalma gözlenme oranı, gece uyuşması, el-kol ağrısı ve iş sırasında şikayette artma görülme oranı, el sallama ile şikayette azalma oranı ve Tinel veya Phalen test pozitifliği; KTS görülmeyenlere göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,05$) (Tablo 5). Medyan sinir dağılımında

Tablo 2: Karpal tünel sendromu ile metabolik sendrom ilişkisi

		KTS		p
		Var (n=110) n (%)	Yok (n=50) n (%)	
MetS	MetS (+)	83 (%75,5)	11 (%22,0)	0,001**
	MetS (-)	27 (%24,5)	39 (%78,0)	

MetS: Metabolik sendrom

Tablo 3: Eller bazında metabolik sendrom varlığına göre karpal tünel sendrom varlığı değerlendirmeleri

		MetS		p
		MetS (-) (n=66) n (%)	Met (+) (n=94) n (%)	
Sağ el	KTS (-)	40 (%60,6)	15 (%16,0)	0,001**
	KTS (+)	26 (%39,4)	79 (%84,0)	
Sol el	KTS (-)	44 (%66,7)	24 (%25,5)	0,001**
	KTS (+)	22 (%33,3)	70 (%74,5)	

MetS: Metabolik sendrom, KTS: Karpal tünel sendrom

Tablo 4: Tüm olgularda karpal tünel sendromu semptom ve muayene bulguları

	n	%
Parestezi	135	84,40
Medyan sinir dağılımında semptomun ortaya çıkması	83	51,90
El pozisyonunu değiştirmekle semptomun azalması	119	74,4
Gece uyuşması	109	68,1
El/kol ağrısı	143	89,4
İş sırasında şikayette artma	111	69,4
El sallama ile şikayette azalma	105	65,6
Medyan sinir dağılımında duyu kaybı	7	4,4
Tenar kas atrofisi veya güçsüzlük	7	4,4
Tinel veya phalen test pozitifliği	45	28,1

duyu kaybı ve tenar kas atrofisi veya güçsüzlük KTS (+) ve (-) olgularda anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 5).

MetS (+) olgular ile MetS (-) olguların yaş, kilo, boy, bel çevresi, VKİ, kilo artım oranları ortalamaları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). MetS gözlenme durumuna göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tüm grupta MetS bileşenlerinin cinsiyetlere göre sıklığı ve dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada MetS ile KTS birlikteliğini araştırdık ve obezitesi olan KTS hastalarında MetS varlığının araştırılması gerektiği kanısına vardık. En sık görülen periferik tuzak nöropatisi olan KTS için (16) çalışmalara göre farklılık göstermekle beraber bildirilen en sık risk faktörleri kadın cinsiyet, obezite ve ileri yaştır (17-19).

MetS; abdominal obezite, aterosjenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, insülin direnci veya glukoz intoleransı, protrombotik ve pro-enflamatuvar durum ile karakterize

Tablo 5: Karpal tünel sendromu durumuna göre semptom ve muayene bulguları değerlendirmesi

	KTS (+) (n=110)		KTS (-) (n=50)		p
	n	%	n	%	
Parestezi	105	95,5	30	60,0	0,001**
Medyan sinir dağılımında semptomun ortaya çıkması	65	59,1	18	36,0	0,011*
El pozisyonu değiştirmekle semptomun azalması	92	83,6	27	54,0	0,001**
Gece uyuşması	95	86,4	14	28,0	0,001**
El/kol ağrısı	104	94,5	39	78,0	0,004**
İş sırasında şikayette artma	101	91,8	10	20,0	0,001**
El sallama ile şikayette azalma	87	79,1	18	36,0	0,001**
^b Medyan sinir dağılımında duyu kaybı	7	6,4	0	0	0,099
^b Tenar kas atrofisi veya güçsüzlük	7	6,4	0	0	0,099
Tinel veya phalen test pozitifliği	45	40,9	0	0	0,001**

KTS: Karpal tünel sendromu

bir endokrinopatidir (11). Artmış kardiyovasküler, serebrovasküler hastalık ve diyabet riski ile birliktedir (20). MetS komponentlerinden, diyabet, hiperlipidemi ve obezitenin KTS ile ilişkileri daha önceden çalışılmıştır.

Literatürde diabetes mellitusun (DM) KTS'de bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda, MetS'nin bir komponenti olan obezite ile DM'den kaynaklanacak bias karışıklığı önlemek amacı ile çoğunluğu MetS grubunda bulunan bilinen diyabeti bulunan hastaların tamamını çalışma dışı karşılaştırılması bıraktık.

Kadın cinsiyet KTS için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmektedir (19,21,22). Mondelli ve ark. (22)

Tablo 6: Demografik özelliklerin metabolik sendromuna göre karşılaştırılması

	MetS		p	
	MetS (-) (n=66)	MetS (+) (n=94)		
	Ort ± SS	Ort ± SS		
Yaş	40,85±10,92	50,46±10,69	0,001**	
Kilo (kg)	71,39±10,78	80,04±13,68	0,001**	
Boy (m)	1,64±0,08	1,58±0,09	0,001**	
Bel Çevresi (cm)	88,34±9,44	101,37±12,56	0,001**	
VKİ	26,68±3,86	32,01±5,05	0,001**	
	n (%)	n (%)		
Cinsiyet	Erkek	17 (%25,8)	13 (%13,8)	0,090
	Kadın	49 (%74,2)	81 (%86,2)	
	Normal	27 (%40,9)	9 (%9,6)	0,001*
VKİ	Fazla Kilolu	24 (%36,4)	19 (%20,2)	
	Obez	15 (%22,7)	66 (%70,2)	

MetS: Metabolik sendrom, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

kadınlarda daha fazla KTS görülmesinin, kadınların KTS semptomlarına daha duyarlı olmaları veya erkeklerin KTS semptomlarını daha iyi tolere edebilmelerinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kadın cinsiyet baskındı. MetS (+) ve MetS (-) hasta grupları içerisinde ayrı ayrı karşılaştırmalar yapıldığında, MetS (-) kadın olgularda KTS görülme oranı erkek olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, MetS (+) olgularda cinsiyete göre KTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Otuz yaş üzerinde olmanın KTS riskini artırdığı konusunda genel uzlaşma vardır (19,21,23,24). Balcı ve ark. (25), 2005 yılında yapmış oldukları çalışmada KTS tanılı hastaların MetS (+) ile MetS (-) grup arasında cinsiyet ve yaş açısından karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Aykaç'ın (26) 2010 yılında yaptığı çalışmada da KTS varlığı açısından cinsiyete göre KTS görülme oranları arasında fark bulunmazken; MetS (+) ve MetS (-) hastaların yaşları ve cinsiyetleri arasında da farklılık görülmemiştir. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaşları 20 ile 69 arasında değişmekte idi. KTS (-), tek taraflı KTS (+) ve iki taraflı KTS (+) hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. KTS varlığında yaş ortalaması yüksek çıkmaktadır. Çalışmamızda 94 MetS (+) ve 66 MetS (-) hastanın yaşlarına bakıldığında MetS (+) olguların yaş ortalaması MetS (-) olgulardan anlamlı derecede yüksek saptanmış, cinsiyetleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. MetS (+) olgularda, KTS'ye göre yaş ve cinsiyet açısından yapılan karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmazken; MetS (-) olguların KTS'ye göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. KTS saptanmayan olguların yaşları

Tablo 7: Tüm grupta MetS bileşenlerinin cinsiyetlere göre sıklığı ve dağılımı

2005 UDV Kriterleri	AKŞ		HT		TG		HDL		Bel çevresi		MetS	
	≥100 mg/dL		≥130/85 mmHg		≥150 mg/dL		K <50 mg/dL E <40 mg/dL		K ≥80 cm E ≥94 cm			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kadın	42	32,3	49	37,7	49	37,7	84	64,6	116	89,2	81/130	62,3
Erkek	6	20	10	33,3	11	36,7	11	36,7	16	53,3	13/30	43,3
Tüm	48/160	30	59/160	36,9	60/160	37,5	95/160	59,4	132/160	82,5	94/160	58,8

AKŞ: Açlık kan şekeri, HT: Hipertansiyon, TG: Trigliserid, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, MetS: Metabolik sendrom, UDV: Uluslararası Diyabet Vakfı, K: Kadın, E: Erkek

ortalaması tek ve çift taraflı KTS saptanan gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır. Tek ve çift taraflı KTS (+) olguların yaşları arasında da farklılık bulunmamıştır. MetS (-) olgularda KTS'ye göre cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır.

KTS'li hastaların %59-87'si bilateraldir (27). Bozkurt (28) yaptığı çalışmada bilateral tuzak nöropati görülme sıklığı %58 olarak belirtilmiştir. Gündüz ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada KTS'nin bilateral görülme oranının klinik olarak %87, elektrofizyolojik olarak ise %50 kadar olduğu bildirilmektedir. Literatürde sağ tarafta sola göre daha sık KTS geliştiği bildirilmektedir (30). Padua ve ark.'nın (31) yaptıkları çalışmada sağ/sol oranı 1,8/1 olarak saptanmıştır. Gündüz ve ark.'nın (32) yaptıkları çalışmada %22,95 sağ, %14,75 sol taraf tutulmuş iken %62,3 hastada bilateral KTS bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak %11,3 (n=18) sadece sağ elde, %3,1 (n=5) sadece sol elde ve %54,4 (n=87) bilateral KTS saptandı.

Üst ekstremitede parestezi şikayeti olan hastaların büyük çoğunluğu KTS ön tanısı almaktadır. Anamnez ve fizik muayene sonrası KTS tanısı yüksek oranda sensitivite ve spesifiviteye sahip olan elektrodyagnostik testlerle teyit edilmektedir. Sinir basısının derecesine ve diğer etmenlere bağlı olarak KTS'li olgularda standart duyu muayenesi %20-50 oranında normal kalabilir (33).

Tinel ve Phalen testleri KTS'nin tanısında kullanılan provokatif testler arasında en yaygın olarak kullanılan testlerdir (34). KTS'li hastalarda Tinel test pozitifliğinin %8-100 arasında bulunabildiği bildirilmiştir (35). Phalen testinin yayınlanan çalışmalarda KTS'li hastalarda %10-88 arasında pozitif olarak saptandığı bildirilmektedir (35). Bu testlerin duyarlılıkları için literatürde bildirilen sonuçların değişkenlik göstermesinin nedeninin uygulama tekniğinin farklılığından kaynaklanabileceği belirtilmiştir (36).

Bizim yaptığımız çalışmada, 160 olgunun %89,40'ında el ya da kolda ağrı, %84,40'ında parestezi, %74,4'ünde el pozisyonunu değiştirmekle semptomlarda azalma, %69,40'ında iş sırasında şikayette artma, %68,10'unda geceleri elde uyuşma, %65,60'ında eli sallama ile şikayette azalma, %51,90'ında medyan sinir dağılımında semptomların ortaya çıkması, %28,10'unda ise Tinel ve/veya Phalen test pozitifliği, %4,40'ında medyan sinir dağılımında duyu kaybı, %4,40'ında tenar kas atrofisi veya güçsüzlük gözlenmiştir.

Klinik olarak KTS semptom ve bulgularına sahip bir grup hastada rutin elektrofizyolojik çalışmalar normaldir. Bu grup, KTS'li hastaların yaklaşık %10-25'ini oluşturur (37,38). Bizim çalışmamızda semptomatik grupta %31,3 oranında elektrofizyolojik testler normal çıkmıştır. Tinel ve/veya Phalen test pozitifliği KTS (+) olgularda anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,01).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı / Yetişkin Tedavi Paneli-3 MetS tanı kriterlerine göre MetS sıklığı ABD'de erişkinlerde %24, TEKHARF çalışmasına göre erkeklerde %31, kadınlarda %43 (genel %36,2); Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) taraması sonuçlarına göre erkeklerde %31,4, kadınlarda %46,4 (genel %41,3); metabolik sendrom prevalansı sonuçlarına göre erkeklerde %28, kadınlarda %41 (genel %35) ve bizim çalışmamızda ise erkeklerde %43,3, kadınlarda %62,3 (genel %58,8) bulunmuştur (13,39-41). Bizdeki yüksekliğin nedenleri irdelendiğinde poliklinik hastalarımızın genel olarak yaş ortalamasının yüksek olması, zaten hipertansiyon (HT) ve/veya dislipidemi tanılarının mevcut olması ile açıklanabilir. Kadın popülasyonumuzun ağırlıkta oluşu ise bu yaş grubu erkeklerin daha çoğunlukla çalışıyor, kadınların ise genellikle herhangi bir işte çalışmıyor oldukları için fazla başvuru ve takibe geldiklerini düşündürmektedir. Ayrıca bu oranların yüksekliği bizim araştırmamızın temelini oluşturan KTS ile MetS birtelliğini desteklemektedir. MetS bileşenlerinin sıklığı TEKHARF ve TEMD çalışmalarında HT için sırasıyla %89 ve %89,4 bulunmuş olup çalışmamızda tüm grupta %36,9; MetS (+) grupta ise %58,51 olarak bulunmuştur (13,40). Sistolik ve diyastolik tansiyon arteriyel ölçümlerindeki düşüklük kontrol altındaki hipertansif grubun yanlış negatifliği nedeni olabilir. Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düşüklüğü sırasıyla %92, %71,6 ve çalışmamızda %59,4; MetS (+) grupta ise %79,78 bulunmuştur. Tiroglobulin yüksekliği sırasıyla %68, %69,4'e karşılık çalışmamızda tüm grupta %37,5; MetS (+) grupta %57,44 bulundu. Abdominal obezite sıklığı sırasıyla %74, %82,7 bulunurken çalışmamızda %82,5; MetS (+) grupta %97,8 bulundu. 2005'te UDV tarafından yayınlanan MetS tanı kriterlerinde abdominal obezite tanı için gerekli kılınmış, abdominal obezitenin insülin direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiği ve bu nedenle zahmetli insülin direnci ölçümlerinin gerekli olmadığı söylenmiştir (42). Hiperglisemi sıklığı TEKHARF çalışmasında %17, TEMD çalışmasında %48,8 iken çalışmamızda %47,87'dir. Bu oran TEMD çalışmasıyla uyumludur (13,40).

MetS kriterlerinden bir tanesi olan obezitenin KTS'de bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. KTS grubunda VKİ değerini anlamlı olarak yüksek bulan çalışmalar mevcuttur (43). Ayrıca Werner ve ark.'nın (44) yaptığı çalışmada, obezitenin KTS için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir, ancak VKİ değerinin artmasıyla KTS şiddetindeki artış arasında bir ilişki gösterilememiştir. Çolakoğlu ve ark. (45), yaptığı çalışmada hafif ve orta şiddetli KTS'li hastaların VKİ'leri ile KTS şiddeti arasında bir ilişki bulunamamasına rağmen özellikle şiddetli KTS'li hastalarda VKİ'nin anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir (45). Aykaç (26) yaptığı çalışmada, MetS (+) ve MetS (-) gruptaki hastaların VKİ değerine göre KTS görülme sıklıkları ve şiddetlerini sağ ve sol elde ayrı ayrı hesaplayarak, her iki el için de benzer sonuçlar elde etmiştir, ağır KTS grubundaki hastaların VKİ ortalamalarını; KTS (-), hafif KTS ve orta KTS gruplarının VKİ ortalamalarından anlamlı şekilde yüksek bulmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada, MetS (+) gruptaki hastaların VKİ değerleri MetS (-) gruba göre anlamlı düzeyde yüksektir. Balcı ve ark. (25) yaptıkları çalışmada, KTS'li hastaların %75'inde MetS saptamışlardır ve MetS (+) hastalarda KTS'nin daha şiddetli olduğunu belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda Balcı ve ark. (25) benzer şekilde KTS'li hastaların %75,5'inde MetS saptadık fakat istatistiksel olarak MetS ile KTS şiddeti arasında bir ilişki saptayamadık.

Aykaç çalışmasında MetS (+) grup ile MetS (-) gruptaki hastaların sağ ve sol ellerinde ayrı ayrı karşılaştırmalar yapmış, her iki el için de MetS (+) grupta KTS görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuştur (26). Bizim çalışmamızda MetS (+) grup ile MetS (-) gruptaki hastaların sağ ve sol ellerinde yapılan karşılaştırmalarda her iki el için de MetS (+) grupta KTS görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Şiddete göre iki el için yaptığımız ayrı ayrı karşılaştırmalarda ise her iki elde hafif ve ağır KTS görülme oranları arasında MetS (+) hasta grubunda anlamlı farklılık gözlenmezken, aynı hasta grubunda orta şiddette KTS saptanma oranını anlamlı yüksek bulduk. Ayrıca iki taraflı KTS görülme oranına baktığımızda MetS (+) grupta anlamlı bir yükseklik saptadık.

MetS (+) hasta grubunda KTS sıklığı artmış olarak bulunmuş fakat cinsiyete ve yaşa göre KTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak MetS, KTS için bağımsız risk faktörüdür diyebiliriz.

2005 UDV MetS tanı kriterlerine göre yapılan sınıflamada çalışma grubunun %58,8' inde MetS saptanmıştır (42). Bu oran toplum tabanlı çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu MetS-KTS ilişkisini desteklemektedir. Literatürle uyumlu olarak kadınlarda MetS görülme oranı erkeklere göre daha yüksektir. MetS (+) grupta abdominal obezite %97,8 bulunmuş olup, bu bulgu MetS tanı kriterleri içinde abdominal obezitenin mutlak gerekliliğini açıklar niteliktedir.

KTS (+) ve MetS (+) gruplara bakıldığında VKİ ile ilişki saptanmıştır. Ancak KTS şiddeti ile VKİ arasında ilişki görülmemiştir.

SONUÇ

MetS'nin, değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının da etkisi ile toplumlarda gittikçe arttığı yapılan çalışmalarda gözlenmektedir. Özellikle obez olan MetS'li hastalarda kardiyovasküler hastalık ve tip 2 DM gelişim riski dışında, KTS'nin de sık görülebileceği düşünülmelidir. KTS saptanmış olan obez hastalarda KTS'ye yönelik uygulanabilecek tedavinin dışında hastalarda MetS bulunabileceği akıld tutularak hastaların iç hastalıkları polikliniğine yönlendirilmesinin de uygun olacağı düşüncesindeyiz. Ayrıca MetS'li hastalarda, KTS'nin hangi fizyopatolojik mekanizma ile oluştuğunun açıklanabilmesi için, fizyopatolojiyi araştırmaya yönelik çalışmalar yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden karar no: 146 ile etik kurul onayı alındı.

Hasta Onayı: Çalışma için tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.U.A., A.T., **Dizayn:** Ş.U.A., A.T., **Veri Toplama veya İşleme:** Ş.U.A., A.Y., **Analiz veya Yorumlama:** Ş.U.A., A.T., A.Y., **Literatür Arama:** Ş.U.A., A.Y., **Yazan:** Ş.U.A., A.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Şenel K. El ve El Bileği Ağrısı. ed: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi Ltd Şti 2000;2:1455-64.

2. Wong S, Griffith J, Hui A, Tang A, Wong K. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:1914-21.
3. D'Arcy CA, McGee S. Does this patient have carpal tunnel syndrome? *JAMA* 2000;283:3110-7.
4. Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Behrens V, Cameron L, Putz-Anderson V. The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome. *Am J Public Health* 1994;84:1846-8.
5. Stevens JC. The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve* 1997;20:1477-86.
6. Burke DT, Burke MAM, Bell R, Stewart GW, Mehdi RS, Kim HJ. Subjective Swelling : A New Sign for Carpal Tunnel Syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:504-8
7. Tüzün F, Ünalın H. Tuzak Nöropatileri. *Elektroterapi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. FTR A.B.D. İstanbul* 1999;1-5, 19-25.
8. Özel S, Öken Ö. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (editörler). *Periferik sinir lezyonları, Tıbbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp Kitabevleri* 2004:665-94.
9. Rengachary SS. ed: Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery International ed. The Mc,Graw-Hill Companies Entrapment neuropathies* 1996:3073-98.
10. Ertekin C. *Pleksus Brakiyalisten Çıkan Sinirler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık* 2006:387-453.
11. Scoot MG, James IC. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
12. Grundy SM. Metabolic syndrome: A growing clinical challenge. *Medscape Cardiol* 2004;8:1-12.
13. Onat A. *TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. Edited by Altan ONAT. İstanbul: Logos Yayıncılık* 2017:168.
14. Jablecki CK. Issues & Opinions: Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: Summary statement: American association of electrodiagnostic medicine, american academy of neurology, american academy of physical medicine and rehabilitation. *Muscle Nerve* 1993;16:1390-1.
15. Jablecki CK, Andary MT, So YT, Wilkins DE, Williams FH. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. *AAEM Quality Assurance Committee. Muscle Nerve* 1993;16:1392-414.
16. Kulick RG. Carpal tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am* 1996;27:345-54.
17. Kouyoumdjian JA, Zanetta DMT, Morita M. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve* 2002;25:93-7.
18. Radecki P. Carpal tunnel syndrome: Effects of personal factors and associated medical conditions. *Physical Medicine And Rehabilitation Clinics Of North America* 1997;8:419-38.
19. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitensus R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clinical Neurophysiology* 2002;113:1429-34.
20. Fowler SB, Moussouttas M, Mancini B. Metabolic syndrome: Contributing factors and treatment strategies. *Journal of Neuroscience Nursing* 2005;37:220.
21. Lam N, Thurston A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Aust N Z J Surg* 1998;68:190-3.
22. Mondelli M, Aprile I, Ballerini M, Ginanneschi F, Reale F, Romano C, et al. Sex differences in carpal tunnel syndrome: comparison of surgical and non-surgical populations. *Eur J Neurol* 2005;12:976-8.
23. Stallings SP, Kasdan ML, Soergel TM, Corwin HM. A case-control study of obesity as a risk factor for carpal tunnel syndrome in a population of 600 patients presenting for independent medical examination. *J Hand Surg Am* 1997;22:211-5.
24. Tanaka S, Wild DK, Cameron LL, Freund E. Association of occupational and non-occupational risk factors with the prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome in a national survey of the working population. *AmJ Ind Med* 1997;32:550-6.
25. Balci K, Utku U. Carpal tunnel syndrome and metabolic syndrome. *Acta Neurol Scand* 2007;116:113-7.
26. Aykaç S. Karpal tünel sendromu ile metabolik sendrom arasındaki ilişki. *Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği* 2010:55-8.
27. Bagatur AE, Zorer G: The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:655-8.
28. Bozkurt G. Periferik Sinir Tuzak Nöropatileri. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2005;15:206-19.
29. Gündüz OH, Yılmaz L, Bodur H. İleri Yaş Grubunda Elektrofizyolojik İncelemeler. *Türk Geriatri Dergisi* 2002;5:135-7.
30. Szabo RM, Madison M. Carpal tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am North Am* 1992;23:103-9.
31. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente E, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand* 1997;96:211-17.
32. Gündüz H, Borman P, Bodur H, Uçan H. Karpal tünel sendromlu hastalarda el bilek boyutları, klinik ve elektrodagnostik özellikler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2003;49:22-6.
33. Ertekin C. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Matbaacılık* 2006:403-27.
34. Nadler SF, Schuler S, Nadler JS. Cumulative trauma disorders. In: *Delisa JA. Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice* 2005:615-63.
35. Posch J, Marcotte D. Carpal tunnel syndrome: an analysis of 1201 cases. *Orthop Rev* 1976;5:25-35.
36. Oh SJ. *Clinical electromyography. 2.baskı. USA: Williams & wilkins* 1993:78-83,496-574.
37. Preston DC, Shapiro BE. *Median neuropathy. Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical Electrophysiologic Correlations. 3rd Edition. 1998:235-64.*
38. Kaymak B, Özçakar L. Karpal tünel sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:141-6.
39. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation* 2002;106:3143-421.
40. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, ngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:548-53.
41. *Metabolik Sendrom araştırma grubu. METSAR Sonuçları. XX.Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.*

42. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition .pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed August 24, 2005.
43. Kouyoumdjian JA, Morita MPA, Rocha PRF, Miranda RC, Gouveia G. Body mass index and carpal tunnel syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:252-6.
44. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17:632-6.
45.  olakođlu MT,  zer H, Oğuz T, Solak Ő, Ađaođlu S. Karpal T nel Sendromlu Hastalarda Beden Kitle İndeksi Ve Őiddetin Değerlendirilmesi. *Artroplasti Artroskopik Cerrahi* 2004;15:81-4.

The Effects of Pilonidal Sinus Morphology on Surgical Selection

Pilonidal Sinüs Morfolojisinin Cerrahi Seçim Üzerindeki Etkileri

Alpen Yahya Gümüšoğlu¹, Süphan Ertürk²

¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery Department, İstanbul, Turkey

²İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of General Surgery Department, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to reveal the morphological parameters which are taken into account when determining the surgical technique and to define an algorithm to determine the surgical procedure for future patients, based on the histopathological data of patients who underwent surgical treatment for pilonidal disease, retrospectively.

Methods: In this study histopathology reports of 594 patients who were operated by different surgeons between 2007 and 2011 at İstanbul University Cerrahpaşa School of Medicine General Surgery Department were evaluated retrospectively. By evaluating the histopathology reports of patients retrospectively, we acquired data on specimen size, number and radius of orifice, size of excision material and surgical margin. Besides histopathological findings, we also researched the effects of patient age and gender on the surgical selection.

Results: The Limberg flap was the most preferred method with a ratio of 68.7%. The Limberg flap region and surgical margin were significantly higher than the other three surgical groups ($p<0.05$). Unlike the limberg, karydakıs and primary repair methods; patients undergoing marsupialization surgery are increasing every passing year ($p<0.05$). When all the surgical procedures are studied, the female/male ratio in karydakıs and primary repair operations were significantly higher.

Conclusion: In this study, according to the pathological findings, it seems surgical selection for the treatment of pilonidal sinus by surgeons is based on patient gender, degree of disease, healing process, size of the resection material and surgeon's experience.

Keywords: Pilonidal sinus, limberg, karydakıs, primary repair, marsupialization

ÖZ

Amaç: Biz bu çalışmamızda, cerrahi tedavi uygulanan pilonidal sinüs tanılı hastalarımızın histo-patolojik verilerinden yola çıkarak, kliniğimizde seçilen cerrahi tekniğin belirlenmesinde göz önüne alınan morfolojik parametreleri retrospektif olarak ortaya çıkarmayı ve ileride uygulanacak olan cerrahi girişimlerin seçiminde kullanılabilir algoritmaların oluşturulması için bir temel oluşturabilmeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2007 ile 2011 yılları arasında pilonidal sinüs tanısı ile farklı cerrahlar tarafından opere edilen 594 hastanın histopatoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Piyesin boyutu, orifis sayısı ve çapı, eksizyon materyalinin boyutu, cerrahi sınır (fistül ağzının en yakın cerrahi sınıra olan mesafesi) parametreleri elde edildi. Histo-patolojik verilerin yanı sıra, hastaların yaş ve cinsiyetlerinin operasyon seçimine etkisi de araştırıldı.

Bulgular: Limberg flebi ile onarım, %68,7'lik oran ile en çok tercih edilen yöntem olarak belirlendi. Limberg grubunda fleb alanı ve cerrahi sınır diğer üç ameliyat grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Marsupiyalizasyon yönteminin, limberg, karydakıs ve primer tamir ameliyatlarına göre, her geçen yıl kendi içinde anlamlı düzeyde daha fazla tercih edildiği gözlenmiştir ($p<0,05$). Tüm yöntemler incelendiğinde Karydakıs ve primer tamir uygulanan kadınların erkek hastalara göre oranı, diğer iki yöntemdeki orandan anlamlı fazla bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: Patolojik verilerden yola çıkarak yaptığımız inceleme sonucunda cerrahların pilonidal sinüs tedavi yöntemi tercihinde hastanın cinsiyetine, hastalığın derecesine, iyileşme sürecine, uyguladıkları cerrahi yönetime alışkanlıklarına ve rezeksiyon materyalinin genişliğine göre karar verdikleri görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, limberg, karydakıs, primer tamir, marsupiyalizasyon

Received/Geliş tarihi: 17.01.2019 | Accepted/Kabul tarihi: 27.01.2019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Alpen Yahya Gümüšoğlu, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery Department, İstanbul, Turkey

Phone/Telefon: +90 535 307 83 91 **E-mail/E-posta:** alpenyugumus@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5378-9074

Citation/Atıf: Gümüšoğlu AY, Ertürk S. The Effects of Pilonidal Sinus Morphology on Surgical Selection Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:259-64 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190117060657>



INTRODUCTION

Pilonidal sinus disease was first defined in the literature in 1833 by Herbert Mayo as sinus containing hair (1). Generally, it can be seen at all ages, but is most common in the second and third decades with incidence identified as 26/100.000 (0.026) (2). It is reported to be two times more common in males compared to females (3). Pilonidal sinus disease is most commonly observed a mean of 5 cm from the anus in the inter-gluteal cleft, as sinus mouth or mouths along the midline (4,5).

Debates related to acquired or congenital hypotheses for the etiopathogenesis have continued for years. All etiologic factors are not clear; however, some known risk factors include excessive hairiness, obesity, long duration of sitting, local irritation, family history and insufficient personal hygiene (6). Acquired theories are more accepted for the etiology currently due to support for this theory as the disease is not limited to only the sacrococcygeal region but may occur in other body regions, recurrent disease may occur in the same region in spite of sufficient resection and it is observed more often in certain professional groups (barbers' hands, drivers' sacrococcygeal region) (7). In addition to conservative approaches to treatment, a variety of surgical methods are used. Selection of treatment method considers many factors in addition to the spread of the lesions including the efficacy of the selected method, complications, recurrence rates, duration for return to normal life and cost.

METHOD

This study included 594 patients operated by different surgeons at İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of General Surgery from 2007 to 2011 for pilonidal sinus.

Consent was obtained from all patients who participated in the study. This study was approved by the İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethics Committee numbered 16066 and dated 5 June 2012. The histopathology reports of patients were retrospectively reviewed and the effects of pilonidal sinus morphology on chosen surgical technique were researched. With this aim, parameters such as size of excision material, number of orifices, sinus length, fistula mouth (orifice diameter) and surgical margins (shortest distance between fistula mouth and surgical margin) were obtained from histopathologic records. In addition to this data, whether there was an

effect of patients' age and gender on selection of operation was researched. An attempt was made to correlate the obtained histopathologic data with the chosen surgical technique. The surgical procedures performed were grouped under the headings Limberg, marsupialization, Karydakis flap and primary repair methods. An attempt was made to correlate the obtained histopathologic data with the chosen surgical technique. Of the 594 patients investigated in our study, only 7 were cases treated with different methods from these 4 techniques and these were excluded from the study.

Statistical Analysis

Descriptive statistics of data used frequency, proportion, mean and standard deviation. The distribution of variables was checked with the Kolmogorov Smirnov test. The Kruskal-Wallis test was used to analyze two groups, with sub-analyses performed using the Mann-Whitney U test. Analysis of proportional data used the Fischer test if fit chi-square test conditions were not present. Analyses used the SPSS 20.0 program.

RESULTS

Of 594 patients, 87.5% were male (n=520) and 12.5% (n=74) were female. The mean age of male patients was 27.6 years, while the mean age of female patients was 25.8 years. When groups are investigated, there was no significant difference between the age distribution in the four groups ($p>0.05$). There was significant difference identified for gender distribution ($p<0.05$). When all methods are investigated, more female patients had Karydakis and primary repair methods applied compared to males, which were significantly high compared to the other two methods ($p<0.001$) (Table 1).

The flap area in the Limberg group was significantly higher compared to the other three surgery groups ($p<0.05$). The primary repair and Karydakis method had flap areas similar to each other and identified to be smaller compared to the other two groups (Table 2).

The orifice number in the marsupialization group was significantly higher than the other three surgery groups ($p<0.05$). The orifice number in the Karydakis and primary repair groups were identified to be lowest (Table 3).

In the Limberg group the surgical margin was found to be significantly longer than the other three surgery groups

($p < 0.05$). The surgical margin in the marsupialization group was significantly closer than the other groups ($p < 0.05$) (Table 3).

The fistula mouth (orifice diameter) was significantly higher in the Limberg group compared to the Karydakias and primary repair group ($p < 0.05$) (Table 4).

The sinus length in the Karydakias group was significantly lower compared to the other three surgery groups ($p < 0.05$) (Table 4).

In the Karydakias and Limberg groups using flaps, there were significant differences in the side chosen for the flap

($p < 0.05$). The left side was chosen more in the Karydakias group compared to the Limberg group at significant rates (Table 5).

Five-year analysis of 594 patients found that repair with the Limberg flap was the most chosen method with a rate of 68.7% (Table 6, Figure 1).

The marsupialization method was observed to be chosen more with each passing year at significant levels compared to Limberg, Karydakias and primary repair surgeries ($p < 0.05$) (Table 7).

Table 1: Age and gender distribution by groups

		Limberg		Karydakias		Marsupialization		Primary repair		p
		Mean \pm SD	n (%)	Mean \pm SD	n (%)	Mean \pm SD	n (%)	Mean \pm SD	n (%)	
Age		27.3 \pm 9.6		27.3 \pm 8.1		25.3 \pm 6.2		27.9 \pm 12.5		0.809
Gender	Male	374	91.7	74	77.1	31	91.2	33	70.2	0.000
	Female	34	8.3	22	22.9	3	8.8	17	29.8	

Kruskal-Wallis / chi-square test, SD: Standart deviation

Table 2: Flap area according to groups

	Limberg	Karydakias	Marsupialization	Primary repair	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Flap area	18.3 \pm 9.4	13.9 \pm 8.3	15.8 \pm 14,5	13.7 \pm 9.9	0.000

Kruskal-Wallis / Mann-whitney U test, SD: Standart deviation

Table 3: Orificew number and surgical margin according to groups

	Limberg	Karydakias	Marsupialization	Primary repair	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Orifice number	1.36 \pm 0.66	1.19 \pm 0.51	1.62 \pm 1.07	1.16 \pm 0.37	0.001
Surgical margin	1.19 \pm 0.66	0.93 \pm 0.44	0.64 \pm 0.34	1.00 \pm 1.11	0.000

Kruskal-Wallis / Mann-whitney U test, SD: Standart deviation

Table 4: Fistula mouth (orifice diameter) and sinus length according to groups

	Limberg	Karydakias	Marsupialization	Primary repair	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Fistula mouth (orifice diameter)	0.55 \pm 0.50	0.45 \pm 0.38	0.48 \pm 0.25	0.41 \pm 0.29	0.027
Sinus length	2.19 \pm 1.38	1.66 \pm 1.05	2.23 \pm 1.62	2.18 \pm 1.22	0.003

Kruskal-Wallis / Mann-whitney U test, SD: Standart deviation

Table 5: Flap side according two groups

n (%)		Limberg	Karydakias	Marsupialization	Primary repair	p
		n (%)	n (%)	n (%)		
Flap	Right	359 \pm 93.7	9 \pm 69.2	-	-	0.009
	Left	24 \pm 6.3	4 \pm 30.8	-	-	

Chi-square test

DISCUSSION

There are many surgical methods defined for pilonidal sinus disease. We retrospectively investigated surgical methods applied by different surgeons for pilonidal sinus treatment by dividing patients into four groups. We aimed to research the efficacy of pilonidal sinus morphology on selection of surgical technique.

When the literature is investigated, pilonidal sinus disease is more commonly observed in males (8). In our study, we identified that 87.5% of patients undergoing surgery were male (n=520), while 12.5% were female (n=74). In our study, the mean age for male patients was 27.6 years, while it was

25.8 years for females, in accordance with the literature (3).

When surgeries included in our study are investigated, the most chosen method was Limberg flap (68.7%). When Limberg series previously performed at our clinic and by Kapan et al. (9), Altınlı et al. (10) and Özgürtekin et al. (11) are investigated, factors like low recurrence and complication rates and lack of long-term care required in the period after surgery explain why the Limberg method is still the most commonly chosen approach in our clinic. Additionally, as stated in a study by Ilesalnieks et al. (12), the Limberg flap was identified to have superiority to primary repair in terms of wound separation and recurrence after surgery.

When all methods are investigated, the rates of Karydakias and primary repair applied to females compared to males was found to be significantly higher than the other two methods. Additionally, the specimen pieces removed with these methods were identified to be smaller compared

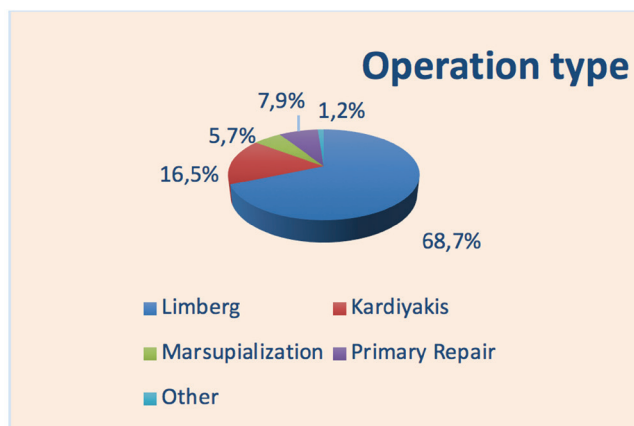


Figure 1: Number and ratio of operation type

Table 6: Number and ratio of operation type

	n	%
Limberg	408	68.7
Karydakias	98	16.5
Marsupialization	34	5.7
Primary repair	47	7.9
Other	7	1.2

Table 7: Distribution of operating rates over the years

	Year	Limberg		Karydakias		Marsupialization		Primary repair		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Year	2007	73	67.0	22	20.2	3	2.8	11	10.1	0.049
	2008	96	70.1	27	19.7	4	2.9	10	7.3	
	2009	71	67.6	19	18.1	4	3.8	11	10.5	
	2010	81	77.1	10	9.5	8	7.6	6	5.7	
	2011	87	66.4	20	15.3	15	11.5	9	6.9	
Male patients year	2007	69	69.7	19	19.2	3	3.0	8	8.1	
	2008	86	73.5	20	17.1	4	3.4	7	6.0	
	2009	68	70.8	16	16.7	3	3.1	9	9.4	
	2010	75	80.6	6	6.5	8	8.6	4	4.3	
	2011	76	71	13	12.1	13	12.1	5	4.7	
Female patients year	2007	4	40.0	3	30.0	0	0.0	3	30.0	
	2008	10	52.6	6	31.6	0	0.0	3	15.8	
	2009	3	33.3	3	33.3	1	11.1	2	22.2	
	2010	6	54.5	3	27.3	0	0.0	2	18.2	
	2011	11	45.8	7	29.2	2	8.3	4	16.7	

Chi-square test

to other methods. We think the lower incidence of this disease due to the structural characteristics of females and females attaching more importance to cosmetics (less scar remaining and less deviation from natural appearance of the region in the postoperative period) caused this result. Erkent et al. (13) stated they chose the Karydakís and primary repair methods more often as they primarily considered cosmetic reasons.

The marsupialization method appears to be the method chosen least often in the study by Alver et al. (14) and in our study. The main reason for this is considered to be the long healing process, need for dressing and bad cosmetic outcomes. In a study by Yetişir et al. (15) comparing the outcomes of pilonidal sinus cases treated with marsupialization and Limberg methods, wound healing was quicker, postoperative flow and infection were observed less often, additionally return to normal activity was faster, there was less labor loss and higher patient satisfaction for patients with flap applied. As a result, they stated that broad-based Limberg flap method was a better treatment method compared to marsupialization.

When the area of specimens removed are investigated, the mean volume of specimens removed with the Limberg method was 18.3 cm³, and this was observed to be significantly larger compared to the other 3 methods. The excision areas for Karydakís and primary repair methods were 13.9 cm³ and 13.7 cm³, respectively, with smallest mean values. The study by Alver et al. (14) found the largest excision area was again in the Limberg group, with smallest excision area for primary repair. This study did not include the Karydakís method.

Orifice numbers were identified to be significantly higher in the group treated with marsupialization (mean 1.62). Harlak et al. (16) in a series including 587 patients calculated the mean orifice number as 2.71 based on physical examination findings.

When fistula mouth (orifice diameter) is investigated, the mean diameter in the Limberg method was 0.55 cm, which was significantly larger compared to the other methods. The lowest value was identified as 0.41 cm in the primary repair group. The study by Alver et al. (14) identified the largest orifice diameter was in primary repair with mean 0.46 cm. The sinus length was significantly longer in the marsupialization group compared to the other three groups (mean 2.23 cm). In the study by Alver et al. (14), the

marsupialization group had longest sinus length (mean 1.72 cm).

Another variable we obtained from surgery reports is the side chosen for the flap. When the Limberg and Karydakís groups using flap methods are compared, in both groups though the flap was mainly turned from the right side, the rate of flaps turned from the left side was significantly higher using the Karydakís method compared to the Limberg method. As there is not information about the distribution of disease and the side where orifices are located in the surgery reports and pathologic data, factors affecting surgeon's choice about flap side are unknown.

CONCLUSION

Our study results show that the most commonly chosen method for surgical treatment of pilonidal sinus disease in our clinic was the Limberg flap method. When the specimen area is investigated, wider resection was chosen for cases with the Limberg method compared to the other three methods. An important factor in selection of this method is that it has been applied by Alver et al. (14) colleagues since 1988 in our clinic and has gained general acceptance based on outcomes.

In our study based on pathologic data, it appears that surgeons choose the method for treatment of pilonidal sinus based on patient gender, degree of disease, duration of healing, habits in surgical methods used and size of the resection material.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Istanbul University Cerrahpaşa School of Medicine Ethics Committee numbered 16066 and dated 5 June 2012.

Informed Consent: Consent was obtained from all patients who participated in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.Y.G., S.E., Design: A.Y.G., S.E., Data Collection or Processing: A.Y.G., Analysis or Interpretation: A.Y.G., S.E., Literature Search: A.Y.G., Writing: A.Y.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Mayo OH. Observations on injuries and disease of rectum. London: Burgess and Hill; 1833.p.45-6 (Quoted from:da Silva JH.Pilonidal cyct:cause and treatment. Dis Colon Rectum 2000;43:1146 -56.
2. Levinson T, Sela T, Chencinski S, Derazne E, Tzur D, Elad H, et al. Pilonidal Sinus Disease: A 10-Year Review Reveals Occupational Risk Factors and the Superiority of the Minimal Surgery Trephine Technique. Mil Med 2016;181:389-94.
3. Keightley MR. Pilonidal Sinus. In: Keightley MRB,Williams NS eds. Surgery of the Anus, Rectum & Colon 2 WB Saunders Company, London 1999;539-63.
4. Ertürk S. Pilonidal Sinüs: Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics 2010;3:75-83.
5. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Pilonidal Hastalık. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları 1. Baskı, İstanbul. 2003:185-96.
6. Aysan E, Ilhan M, Bektas H, Kaya EA, Sam B, Buyukpinarbasili N, et al. Prevalence of sacrococcygeal pilonidal sinus as a silent disease. Surg Today 2013;43:1286-9.
7. Nivatvongs S, Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and Practice of Surgery fort the Colon Rectum and Anus 3. Ed. Informa Healthcare USA Inc 2007;235-46.
8. Bradley L. Pilonidal sinus disease: a review. Part one. J Wound Care 2010;19:504-8.
9. Kapan M, Kapan S, Pekmezci S, Durgun V. Sacrococcygeal pilonidal sinus disease with Limberg flap repair. Tech Coloproctol 2002;6:27-32.
10. Altınlı E, Karahasanoğlu T, Hamzaoğlu İ. Kronik pilonidal sinüs tedavisinde geniş tabanlı Limberg flabi. Kolon Rektum Hastalıkları Dergisi 2002;12:97-100.
11. Özgürtekin R, Ersan Y, Özcan M, Özçelik F, Celik V, Cerçel A, et al. Therapy of pilonidal sinus with the Limberg transposition flap. Chirurg 1995;66:192-5.
12. Iesalniaks I, Ommer A, Petersen S, Doll D, Herold A. German national guideline on the management of pilonidal disease. Langenbecks Arch Surg 2016;401:599-609.
13. Erkent M, Şahiner İT, Bala M, Kendirci M, Yıldırım MB, Topçu R, et al. Comparison of Primary Midline Closure, Limberg Flap, and Karydakıs Flap Techniques in Pilonidal Sinus Surgery.Med Sci Monit 2018;24:8959-63.
14. Alver O, Ertürk S, Yüceyar S, Gönenç M,Şen B, Karabulut K. Retrospective Analysis of Relations Between the Anatomopathologic Features of Specimens and Preferred Surgical Method in Sacrococcygeal Pilonidal Sinus Disease. ISUCRS 2006, XXI. Biennial Congress of International Society of the University of Colon and Rectal Surgeons, 25-28 June 2006, İstanbul-Türkiye. Abstract book, p:276.
15. Yetişir F, Kaya O,Baran İ. Pilonidal sinüs tedavisinde marsüpiyalizasyon ile Limberg flep yönteminin karşılaştırılması. Ulusal Cerrahi Dergisi 2005;21:184-90.
16. Harlak A, Mentеш Ö, Özer M, Ersöz N, Coşkun A. Sakrokoksigeal Pilonidal Sinüslü 587 Hastanın Anamnez ve Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi. EAJM 2006;38:103-6.

The Turkish Version of the Childbirth Experience Questionnaire: Reliability and Validity Assessment

Doğum Deneyimi Anketinin Türkçe Versiyonu: Güvenilirlik ve Geçerlilik Değerlendirmesi

 Rojgin Mamuk¹,  Nevin Şahin²,  Melike Dişsiz³

¹Bağcılar Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

²İstanbul University Florence Nightingale Nursing Faculty, Department of Gynecologic and Obstetrics Nursing, İstanbul, Turkey

³University of Health Sciences Faculty of Nursing, Department of Obstetrics and Gynecology Nursing, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: This study has been performed to examine the validity and reliability of the Turkish Form of the Childbirth Experience Questionnaire (CEQ).

Methods: The study conducted in the methodological research type has been performed in a public hospital between May and September 2015 with 250 women who had normal vaginal delivery and agreed to participate in the study. Introductory information form and CEQ have been used as data collection tools. Validity analysis of the data has been conducted with content validity index, confirmatory factor analysis, reliability analysis; Pearson product-moment correlation and Cronbach Alpha (Cronbach α) reliability coefficient.

Results: The Cronbach α reliability coefficient of the whole questionnaire is 76. There was no difference between the test retest measurement ($p>0.05$). The confirmatory factor analysis showed that the questionnaire was conformed with the model in the original questionnaire, that it validated the pattern with 22 items and four factors ($X^2/SD=436.76/203$, root mean square error of approximation=0.070, standard-ized root mean squared residual=0.078, confirmatory fit index=0.91, non-normed fit index=0.81, goodness-of-fit index=0.87, adjusted goodness of fit index=0.82).

Conclusion: It has been determined that the CEQ questionnaire is similar to the original questionnaire and is a valid and reliable measurement tool for assessing the birth experience of women in delivery rooms in our country.

Keywords: Validity, reliability, childbirth, satisfaction

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, Doğum Deneyimi Ölçeği'nin (CEQ) Türkçe Formu'nun, geçerlik ve güvenilirliğinin incelenmesi amacıyla yapıldı.

Yöntemler: Metodolojik araştırma tipinde yürütülen çalışma, bir kamu hastanesinde, Mayıs-Eylül 2015 tarihleri arasında, normal vajinal doğum yapmış ve çalışmaya katılmayı kabul eden 250 kadınla gerçekleştirildi. Veri toplama aracı olarak tanıtıcı bilgi formu ve CEQ kullanıldı. Verilerin geçerlik analizi; kapsam geçerlik indeksi, doğrulayıcı faktör analizi, güvenilirlik analizi; Pearson momentler çarpımı korelasyonu ve Cronbach Alfa (Cronbach α) güvenilirlik katsayısı ile yapıldı.

Bulgular: Ölçeğin tümünün Cronbach α güvenilirlik katsayısı 76'dır. Ölçeğin zamana göre değişmezliğini değerlendirmek için dört hafta aralıklarla yapılan test tekrar test ölçüm puan ortalamaları arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Doğrulayıcı faktör analizi, ölçeğin, orijinal ölçekteki modelle uyumlu olduğunu, 22 maddeli dört faktörlü yapıyı doğruladığını ($X^2/SD=436,76/203$, kök ortalama kare hata=0,070 ($p<0,05$) standartlaştırılmış kök ortalama karesi artıkları=0,078, doğrulayıcı uyum indeksi=0,91, normsuz uyum indeksi=0,81, uygunluk indeksi=0,87, düzeltilmiş iyilik uyum indeksi=0,82) göstermiştir.

Sonuç: CEQ'nun orijinal ölçekle benzer bir yapıda olduğu ve ülkemiz doğumhanelerinde kadınların yaşadığı doğum deneyimini değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir ölçme araç olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Güvenilirlik, geçerlik, doğum, memnuniyet

Received/Geliş tarihi: 23.01.2019 | Accepted/Kabul tarihi: 25.02.2019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Melike Dişsiz, University of Health Sciences Faculty of Nursing, Department of Obstetrics and Gynecology Nursing, İstanbul, Turkey

E-mail/E-posta: melekd78@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2947-3915

Citation/Atıf: Mamuk R, Şahin N, Dişsiz M. The Turkish Version of the Childbirth Experience Questionnaire (CEQ): Reliability and Validity Assessment. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:265-71https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190123082356



INTRODUCTION

Birth rates are increasing in Turkey as well as in the whole world (1). The birth is seen as a very ordinary and common occurrence by many people and societies. However, the whole process from the success of the pregnancy to the continuation and the birth is a complete miracle (2). For this reason, the birth can be described as an "ordinary miracle".

Until recently, health services have been mostly interested in the medical aspects of this miraculous event, such as reducing perinatal mortality and morbidity rates. As a consequence, the birth has evolved from being natural to a medical process (3). In contrast, natural birth trends that have gained momentum by 1960s-1970s have been an important milestone in terms of the alteration of this traditional perspective (2,4). In addition, scientific evidences have revealed that factors such as trainings of preparation to birth, woman's feeling of safety, perception of control, pain control, spouse's support, midwifery/nursery care and environmental comfort are more effective on reaching positive consequences at birth rather than interventions such as routine episiotomy at birth, vaginal examination, continuous electronic fetal monitoring, enema, early admission in delivery room, routine oxytocin induction (3,5-8).

Besides all these, perinatal care plans organized are affecting the birth experience of women and their families positively. As a result, a positive birth experience strengthens the connection between mother and baby, decreases the postpartum depression rates and also affects the expectations and decisions of mother about the next pregnancies and births, positively (9,10).

The fact that the results can be measured is also important as well as the professional implementation of purposive care plans. In this context, mother's way to express her birth experience will be a good reference for the evaluation of perinatal services received. In addition, the evaluation of the birth period in detail will provide the early recognition of negativities and prevent postpartum processes to be adversely affected.

Although there are scales that assess women's birth experiences in our country, these scales focus on one direction or one sub-dimension of birth. Therefore, there is no measurement tool that allows the evaluation of women's birth experiences on different dimensions and all dimensions (11-14). This study was carried out

to adapt "Childbirth Experience Questionnaire" (CEQ), used to evaluate women's birth experiences on different dimensions, into Turkish and to evaluate it's validity and reliability.

METHODS

Type of Research

This study was designed and implemented methodologically.

Location and Time of the Research

The study was carried out between 01.05.2015-01.09.2015 in the delivery room of clinic of obstetrics and gynecology in a public hospital affiliated to the ministry of health.

Sample of the Research

The sample of the research consisted of 250 women who gave birth to a single live baby between the 37th and 42nd gestational weeks, did not carry any maternal or fetal risk during the pregnancy, had vaginal delivery, were on the first postpartum day, understood and communicated in Turkish and agreed to participate in the study. Since the fact that 5-10 people should be included for each questionnaire item is suggested, the size of the sample was planned to be 220, multiplying the number of items in questionnaire (22 items) by 10, however, the sample was decided to include 250 people considering possible losses (15), and the study was completed with 250 people.

Ethical Aspects of the Research

In order to be able to implement the CEQ in Turkey, necessary written permissions were obtained first from Anna Dencker who has developed the questionnaire, via email, then from the Clinical Research Ethics Committee of a University (IRB no: 10840098-254), from the hospital where the study was carried out (Decision no: 95273397/770) and from the women who participated in the study after giving information about the study.

Data Collection Tools

In the collection of the data, two forms were used, the participant information form which was prepared by the researchers using literature and similar works, and the CEQ.

Participant Information Form

The information form consisted of 20 questions in total questioning socio-demographic (age, education status, income level, chronic disease etc.) characteristics and obstetric-gynecological (number of pregnancy, number of birth, number of abort and curettage etc.) characteristics of participants.

Childbirth Experience Questionnaire

The CEQ, which will be tested for validity and reliability, has been developed to measure the birth experience of women in different dimensions. The questionnaire developed by Dencker et al. (16) (2010) consists of 4 sub-dimensions and 22 items: 8 items in the birth process (1, 2, 4, 5, 6, 19, 20, 21), 5 items in professional assistance/support (13, 14, 15, 16, 17), 6 items in perceived security/memories (3, 7, 8, 9, 18, 22), 3 items in agreement in decisions (10, 11, 12). The first 19 items of the questionnaire are scored using the quartile likert scale and the last three items are scored using the visual analogue scale score (0-40=1, 41-60=2, 61-80=3, 81-100=4). Since scale's 3th, 5th, 8th, 9th, and 20th questions contain negative expressions, the scoring is made in reverse direction (1= completely agree, 2= mostly agree, 3= partially agree, 4= disagree). The high score indicates that the mother had a good birth experience (16).

Data Collection and Evaluation

The data collected from primiparous and multiparous pregnant women on the first day after birth right before being discharged by face to face interviews were analyzed by using the SPSS 21.0 package program (SPSS Inc., Chicago, Illinois USA) and the SPSS Amos (Analysis of Moment Structures) 6.0 program. In the reliability analysis, Pearson Correlation coefficient was calculated by using test-retest test method in the evaluation of time invariance. In internal consistency evaluation, Pearson's product-moment correlation coefficient was calculated for item-total correlation coefficient and Cronbach alpha reliability coefficient was calculated for internal consistency coefficient. For the content validity of the questionnaire, Lawshe technique was used in evaluating expert opinions and confirmatory factor analysis (CFA) was applied in evaluating structure validity.

RESULTS

It was found that the average age of the pregnant women participated in the validity and reliability study of the CEQ

was 26.37 ± 5.27 [minimum (min)=17, maximum (max)=42] years and the average duration of education was 6.96 ± 2.97 (min=1, max=16). It was determined that a large majority of pregnant women (94.0%) did not work, more than half (53.2%) had income equal to the expense, and had a social insurance (61.6%). Nearly half of the pregnant women (41.6%) were found to experience three or more pregnancies and to give birth (33.2%), very few were found to experience abort (16%) and curettage (5.6%), more than half of them were determined to be pregnant for 40 weeks and more (51.6%), and to be followed up for nine times and more in the prenatal period (54.4%).

Ensuring Language Equivalence of the Questionnaire

The English original form of CEQ was translated into Turkish by a faculty member of a Faculty of Foreign Languages and an English lecturer to assess the content validity. The final version of the Turkish version of the questionnaire, which was formed by selecting the most appropriate expressions by the researchers, was evaluated by a literature teacher and then was translated into English by a Gynecology and Obstetrics Specialist who has not seen the original questionnaire, has lived abroad for many years and who understands and speaks both languages (Turkish and English). The questionnaire, which was translated into English, was re-translated into Turkish again by two faculty members of the Faculty of Foreign Languages. After comparing the original version of the questionnaire with the English translation and making the necessary arrangements, Dencker et al. (16) opinions on the suitability were received. The final translation was presented to 14 different specialists (10 from nursing of obstetrics and gynecology, 3 from midwifery and one from psychiatric nursing) and it was decided that there was no semantic difference between the final translation of the questionnaire and the original version.

Validation Study

Content Validity

After the language validity of the questionnaire, the Turkish version of the questionnaire was given to 14 specialists in order to determine the content validity. Scores between 1 and 4 were requested to be assessed in terms of the measurement level of each item. Opinion differences among the specialists were examined by Lawshe technique and the data obtained from the specialists were evaluated

by the content validity index (CVI). The CVI of the items was calculated as 0.93.

As a result of the evaluations made by the specialists, the questionnaire which was reached to an agreement, was applied to a group of 30 people who were not included in the research sample, as a pilot scheme and assessed and necessary corrections were made.

Construct Validity

CFA was conducted to confirm the consistency of the factors for the construct validity in the adaptation of the CEQ. As a result of the confirmatory factor analysis, the fit indices are found as follows: Chi-square=436.76 ($p=0.000$), degree of freedom=203, root mean square error of approximation (RMSEA)=0.070 ($p<0.05$), standard-ized root mean squared residual (SRMR)=0.078, confirmatory fit index (CFI)=0.91, non-normed fit index (NNFI)=0.87, adjusted goodness of fit index (AGFI)=0.82. The factor loadings obtained as a result of confirmatory factor analysis (CFA) of all items were between 0.34 and 0.79. The obtained path diagram is given in Figure 1. According to the path diagram, the questionnaire measures four factors with 22 items.

Reliability Study

Item Analysis

The item-total score correlations of the CEQ are given in Table 1. When the item-total score correlations of 22 items for reliability study of the CEQ were examined, the

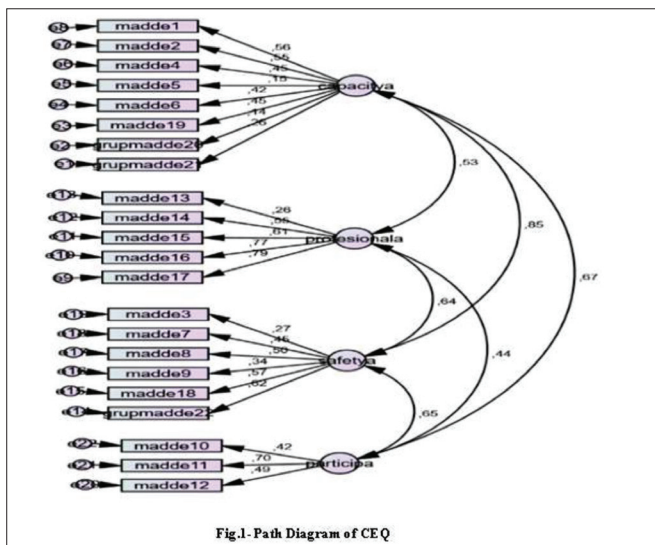


Figure 1: Path diagram of childbirth experience questionnaire CEQ: Childbirth experience questionnaire

reliability coefficient was found between 0.25-0.57 and the relationship between item scores and total questionnaire scores was positively and statistically significant ($p<0.001$) (Table 1).

When the item-sub-dimension total score correlations of each sub-dimension of CEQ were examined, the reliability coefficients of eight items in the dimension of birth process (Pearson Correlation) were between $r=0.35$ and 0.61 , the reliability coefficients of five items in the dimension of professional assistance/support were between $r=0.54$ and 0.77 , the reliability coefficients of six items in the dimension of perceived security were between $r=0.52$ and 0.69 and the reliability coefficients of three items in the dimension of agreement in decisions were between $r=0.65$ and 0.78 . The correlation coefficients of all items were found to be positive and statistically significant ($p<0.001$) (Table 1). When the item sub-dimension total score correlation was examined, the scores of the items with the reverse scores were evaluated after correction (conversion).

Internal Consistency Reliability Coefficient

Cronbach's alpha reliability coefficient for internal consistency in the reliability study of CEQ was $\alpha=0.56$ for the birth process dimension; $\alpha=0.73$ for professional assistance/support dimension; $\alpha=0.63$ for perceived security/memories dimension, $\alpha=0.64$ for agreement in decisions dimension and $\alpha=0.76$ for the whole questionnaire (Table 1).

Test and Re-test

Test-retest measurements with 30 women for every other four weeks were evaluated by Pearson Product-Moment Correlation and t-test in order to test time invariance of CEQ adapted into Turkish. When the relationship between the scores of the CEQ and the sub-dimension scores obtained from the first and second application was examined by Pearson correlation analysis, reliability coefficient between the scores of two measurements of the questionnaire and it's four sub-dimensions were between 0.41 and 0.87, and there was a positive, strong and statistically significant relationship found ($p<0.001$) (Table 2). There was no statistically significant difference between the mean scores of the participants in the test and retest tests when compared by the t test in the dependent groups ($p>0.05$, Table 2).

DISCUSSION

In this study, the adaptation of the CEQ, which was used to assess women's birth experience in different dimensions and in all dimensions, into Turkish, and the evaluation of validity and reliability were conducted.

In the first stage of the adaptation of the CEQ to the Turkish society, the necessary steps were taken to ensure language equivalence and the language equivalence stage was carried out (17). It was determined that specialists of the questionnaire items agreed with a high percentage

Table 1: Item-Sub-dimension total score correlations of the childbirth experience questionnaire's (CEQ) sub-dimensions (n=250)

Sub-dimensions and items of the questionnaire	Item-sub-dimension total score correlation coefficient		Item-total score correlation coefficient		Cronbach alpha μ
	r	p	r	p	
Birth process					
Item 1	0.61	0.000	0.54	0.000	0.56
Item 2	0.60	0.000	0.51	0.000	
Item 4	0.56	0.000	0.43	0.000	
Item 5	0.35	0.000	0.25	0.000	
Item 6	0.50	0.000	0.45	0.000	
Item 19	0.57	0.000	0.42	0.000	
Item 20	0.37	0.000	0.25	0.000	
Item 21	0.38	0.000	0.28	0.000	
Professional assistance/support					
Item 13	0.54	0.000	0.28	0.000	0.73
Item 14	0.70	0.000	0.48	0.000	
Item 15	0.72	0.000	0.51	0.000	
Item 16	0.74	0.000	0.57	0.000	
Item 17	0.77	0.000	0.58	0.000	
Perceived security					
Item 3	0.52	0.000	0.35	0.000	0.63
Item 7	0.53	0.000	0.46	0.000	
Item 8	0.69	0.000	0.50	0.000	
Item 9	0.60	0.000	0.40	0.000	
Item 18	0.55	0.000	0.57	0.000	
Item 22	0.65	0.000	0.57	0.000	
Agreement in decisions					
Item 10	0.65	0.000	0.41	0.000	0.64
Item 11	0.78	0.000	0.51	0.000	
Item 12	0.70	0.000	0.43	0.000	

Table 2: Comparison of test and re-test mean scores of childbirth experience questionnaire and sub-dimensions, and correlations (n=30)

Questionnaire and sub-dimensions	First application mean \pm SD	Second application mean \pm SD	t	p	r	p
CEQ (Total)	64.33 \pm 21.90	63.13 \pm 10.99	0.372	0.713	0.60	0.000
1. Birth process	23.96 \pm 17.41	22.20 \pm 4.30	0.597	0.555	0.41	0.000
2. Professional assistance/support	15.90 \pm 4.15	15.60 \pm 3.58	0.814	0.423	0.87	0.000
3. Perceived security/Memories	17.10 \pm 4.23	17.96 \pm 3.44	-1.783	0.085	0.78	0.000
4. Agreement in decisions	7.36 \pm 3.11	7.36 \pm 2.78	0.000	1.000	0.82	0.000

t: Paired samples t-test, r: Pearson correlation test, SD: Standard Deviation.

in the process of evaluating the content validation. Therefore, there is an agreement on the applicability and understandability of the items of the questionnaire among the specialists. In other words, content validity was ensured. CFA was performed to confirm the suitability of four factor and 22-item structure for the CEQ construct validity. Frequently used goodness of fit tests were chi-square fit statistics, SRMR, CFI, NNFI, GFI and AGFI (18). In the confirmatory factor analysis, the goodness of fit statistics should be at the desired level (17,19). For a model to be acceptable, the chi-square value is expected to be significant, however, in practice it is usually significant because this value is very sensitive to sample size. Instead, the chi-square value is divided by the degree of freedom, and if the resulting value is less than or equal to two, the model is a good model, and if it is five or less, the model has an acceptable goodness of fit ($X^2=436.76$; $df=203$, $X^2/df=2.15$) (18). Accordingly, it was determined that the model has an acceptable goodness of fit. The fact that RMSEA is equal to or less than 0.08, and p is less than 0.05 (statistically significant), indicates that the fit is good; if it is equal to or less than 0.10, it indicates that the fit is weak (18). The value of RMSEA was found to be significant in this study; it shows that the fit is good. SRMR is less than 0.10 (20). CFI, GFI, AGFI, and NNFI values range from 0 to 1, the fact that CFI value is between 0.90 and 0.97 indicates that the model has an acceptable fit (18). In this study, it was observed that RMSEA value was less than 0.08, SRMR value was below 0.10, CFI value was above 0.90, NNFI, GFI, AGFI values were close to acceptable fit values. The fit indicators of the CFA of the Turkish version of the CEQ were determined and this model was found to be appropriate in theoretical and statistical point aspects.

Test-retest, internal consistency and item analysis were performed in the reliability analysis of the CEQ. Test-retest reliability is the ability to give consistent results to a practice with a measurement tool in all applications and the ability to show time invariance (17). The lack of statistical significance of the test retest analysis of CEQ is seen to be a finding that supports the reliability of the scores obtained from the questionnaire in terms of consistency at the time. On the other hand, another criterion that reflects the reliability of a questionnaire is "internal consistency". Cronbach's alpha reliability factor is preferred to evaluate internal consistency (17). The higher the alpha coefficient of the questionnaire, the more likely it is that the items of the

questionnaire consist of items that are consistent with each other at that measure, and that have the same properties (19). In the literature, it has been stated that Cronbach's alpha coefficient ranges between 0 and 1 and that the questions in the questionnaire determine whether they form a whole to explain a homogenous structure (17,19,21). Accordingly, internal consistency in the reliability study of CEQ was observed to be in desired level with both literature knowledge and foreign studies (16,22,23).

If the items in one questionnaire are of equal weight and independent units, the correlation coefficient between each item and the total values is expected to be high. The higher the correlation coefficient is, the higher the relationship with the quality to be measured. It is suggested that correlations should not be negative and should be above 0.25 or even 0.30 (17,19). However there is no specific standard on item-total score correlation coefficient to be considered as insufficient reliability. The higher the correlation coefficient is, the better the reliability of the materials (17,19). It was determined that each sub-dimension of CEQ provides these features for the reliability study when the item-total score correlations are considered (24,25).

CONCLUSION

The CEQ, which can be used to evaluate women's birth experience in different dimensions, is a valid and reliable questionnaire for our country. In the light of these results, it can be suggested to use "CEQ" as an appropriate measurement tool in evaluation of the experiences of women on birth and studies to be conducted, in consideration of the fact that this questionnaire is easy and understandable and can be filled easily in a short time. It can also guide midwives and nurses in identifying the women's characteristics related to their birth experiences and planning appropriate care.

Ethics

Ethical Committee Approval: Clinical Research Ethics Committee of a university (IRB No: 10840098-254), from the hospital where the study was carried out (Decision no: 95273397/770) and from the women who participated in the study after giving information about the study.

Informed Consent: Informed consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: R.M., N.Ş., Design: R.M., N.Ş., Data Collection or Processing: R.M., Analysis or Interpretation: R.M., N.Ş., M.D., Literature Search: R.M., Writing: M.D

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

Acknowledgments: The authors would like to thank the research subjects for their participation.

REFERENCES

1. United Nations. World population prospects. The 2015 revision. 2015.
2. Gaskin IM. INA MAY's Birth Preparation Guide. Random House Publishing Group; 2015;185-367.
3. ten Hoop-Bender P, De Bernis L, Campbell J, Downe S, Fauveau V, Fogstad H, et al. Improvement of maternal and newborn health through midwifery. *Lancet* 2014;384:1226-35.
4. Ratrifsch G. Natural Birth Philosophy. 1. Edition İstanbul: Nobel Kitapevi; 2012.
5. Proctor S. What determines quality in maternity care? Comparing the perceptions of childbearing women and midwives. *Birth* 1998;25:85-93.
6. Brown ST, Douglas C, Flood LP. Women's Evaluation of Intrapartum Nonpharmacological Pain Relief Methods Used during Labor. *J Perinat Educ* 2001;10:1-8.
7. Goodman P, Mackey MC, Tavakoli AS. Factors related to childbirth satisfaction. *J Adv Nurs* 2004;46:212-9.
8. Sorenson DS, Tschetter L. Prevalence of negative birth perception, disaffirmation, perinatal trauma symptoms, and depression among postpartum women. *Perspect Psychiatr Care* 2010;46:14-25.
9. Karaçam Z, Özge E. Supportive Care in Labor and The Rol of Midwife / Nurse. *FNJN* 2011;19:45-53.
10. Aktaş S, Pasiñlioğlu T. The Effect of Empathic Communication Skills of Midwives on Labor and Post Labor Period. *J Anatolia Nurs Heal Sci* 2016;19:43-5.
11. Gungor I, Beji NK. Development and psychometric testing of the scales for measuring maternal satisfaction in normal and caesarean birth. *Midwifery* 2012;28:348-57.
12. Korukcu O, Kukulu K, Firat MZ. The reliability and validity of the Turkish version of the Wijma Delivery Expectancy/Experience Questionnaire (W-DEQ) with pregnant women. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2012;19:193-202.
13. Cetin FC, Sezer A, Merih YD. The Birth Satisfaction Scale: Turkish Adaptation, Validation And Reliability Study. *North Clin Istanbul* 2015;2:142-50.
14. Coşkuner Potur D, Doğan MY, Külek H, Can GÖ, Sözcükler A. The Validity and Reliability of the Turkish Version of the Childbirth Comfort Questionnaire. *J Anatolia Nurs Heal Sci* 2015;18:252-8.
15. Arabacı L, Çam O. Validity and Reliability of "The Evaluation Form of The Psychiatric Nursing Training" Turkish Version. *J Ege Univ Nurs Fac* 2009;25:1-12.
16. Dencker A, Taft C, Bergqvist L, Lilja H, Berg M. Childbirth experience questionnaire (CEQ): development and evaluation of a multidimensional instrument. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10:81.
17. Gözüm S, Aksayan S. A guide for transcultural adaptation of the scale :psychometric characteristics and cross-cultural comparisonS. *Turk J Nurs Res* 2003;5:3-14.
18. Harrington D. Confirmatory Factor Analysis. New York: Oxford University Pres 2009.
19. Akgül A, Çevik O. Statistical Analysis Techniques. Ankara: Emek Ofset Ltd. Şti 2003;417-23 p.
20. Blümel JEM, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Córdova AT, Binfa LE, Bonilla HG, et al. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004;49:205-10.
21. Karasar N. Scientific Research Methods. 26. Edition. Ankara: Nobel Kitapevi 2014.
22. Walker KF, Wilson P, Bugg GJ, Dencker A, Thornton JG. Childbirth experience questionnaire: validating its use in the United Kingdom. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:86.
23. Soriano-Vidal FJ, Oliver-Roig A, Cabrero-García J, Congost-Maestre N, Dencker A, Richart-Martínez M. The Spanish version of the Childbirth Experience Questionnaire (CEQ-E): reliability and validity assessment. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:371.
24. Aktürk Z, Acemoğlu H. Tıbbi araştırmalarda güvenilirlik ve geçerlilik Reliability and validity in medical research. *Dicle Med J* 2012;39:316-9.
25. Demirgöz M, Hotun N. Turkish Adaptation of The Cervantes Personality Scale: A Validation and Reliability Study. *HEMAR-G* 2011;8:39-45.

Helicobacter Pylori Pozitif Duodenal Ülserli ve Nonülser Dispepsili Hastalarda Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi Sıklığı

Incidence of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in Patients with *Helicobacter Pylori* Positive Duodenal Ulcer and Non-ulcer Dyspepsia

Şebnem İzmir Güner¹, Murat Tuncer²

¹Esenyurt Üniversitesi, Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: *Helicobacter pylori* duodenal ülser dışında kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziden de sorumlu olduğu düşünülmeye başlandı. Bu üç lezyonun bir arada bulunma sıklığı ve *H. pylori* ile olan ilişkilerini araştırmak çalışmamızın temelini oluşturmuştur.

Yöntemler: Bu nedente *H. pylori* (+) pozitif duodenal ülser tanılı ve nonülser dispepsi yakınması olan hastalarda atrofik gastrit ve intestinal metaplazi sıklığının *H. pylori* (-) negatif olan aynı grup hastalarla karşılaştırılması amacıyla veriler toplanmaya başlanmıştır. Çalışmamızın amacı *H. pylori* (+) pozitifliğinin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişme sıklığı üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Bulunan sonuçlar *H. pylori* (-) negatif ve (+) pozitif olan duodenal ülser, nonülser dispepsili hastalarda değerlendirildi ve *H. pylori* (+) pozitifliğinin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi etiopatogenezindeki yeri istatistik anlamlık açısından tartışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak duodenal ülser ve antral gastrit birlikteliği *H. pylori* (+) pozitif olan grupta ve 40-59 yaş arasında daha sık görüldü. *H. pylori* (-) negatif olan grupta daha sık görülen antral gastritin yaşlara göre dağılımından *H. pylori* (-) negatif olan grup ve *H. pylori* (+) pozitif olan grup arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmaz iken her iki grupta da antral gastrite en çok 40-59 yaş arasında rastlandı. İntestinal metaplazi *H. pylori* (-) negatif grupta daha sık görülürken, yaşlara göre dağılımında ise *H. pylori* (-) negatif olan grup ve *H. pylori* (+) pozitif olan grup arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. İntestinal metaplazi yaş gruplarına göre dağılımında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Her üç grupta da intestinal metaplazinin 40-59 yaş arasında daha sık olduğu görüldü.

Sonuç: *H. pylori* duodenal ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi gelişimi üzerine etkili bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Helicobacter pylori*, duodenal ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi

ABSTRACT

Objective: *Helicobacter pylori* was considered to be responsible for chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia. The frequency of coexistence of these three lesions and their relationship with *H. pylori* was the basis of our study.

Methods: Therefore, data were collected to compare the incidence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia with the same group of patients with *H. pylori* (+) positive duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia. The aim of this study was to investigate the effect of *H. pylori* (+) positivity on the incidence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. Positivity of atrophic gastritis and intestinal metaplasia was discussed in terms of statistical significance.

Results: In our study *H. pylori* (+) positive group and 40-59 years of age, it was more frequent in the group of *H. pylori* (-) negative. There was no significant difference between the two groups in the group with positive antral gastritis between 40 and 59 years. There was no difference between the control group and the control group. Intestinal metaplasia was not detected according to the age groups.

Conclusion: *H. pylori* was found to be effective on the development of duodenal ulcer, atrophic gastritis, intestinal metaplasia.

Keywords: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, atrophic gastritis, intestinal metaplasia

Geliş tarihi/Received: 30.03.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 12.06.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şebnem İzmir Güner, Esenyurt Üniversitesi, Memorial Şişli Hastanesi, Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 532 614 84 98 **E-posta/E-mail:** sebnemizmirmirguner@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-6326-9424

Atıf/Citation: İzmir Güner Ş, Tuncer M. *Helicobacter Pylori* Pozitif Duodenal Ülserli ve Nonülser Dispepsili Hastalarda Atrofik Gastrit ve İntestinal Metaplazi Sıklığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:272-9 [https:// 10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190330031302](https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190330031302)



GİRİŞ

Mide mukozasında gram-negatif bakterilerin izole edildiği 1980'li yıllardan sonra etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen bazı gastroduodenal hastalıklarda *Helicobacter pylori*'nin rolü yoğun olarak incelenmeye başlanmıştır (1,2).

Duodenal ülser sık karşılaştığımız gastrointestinal sistem hastalığıdır. Etiyolojisinde *H. pylori* duodenal ülser etiyolojisinde önemli rol oynar, *H. pylori* gastrik antrumdaki prevalansı duodenal ülserli hastalarda %90'nın üstündedir (3,4).

Warren ve Marshall (5) adlı iki araştırmacı 1983 yılında *H. Pylori*'yi kronik gastritli hastalarda saptadıkları zaman *H. pylori* duodenal ülser dışında kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziden de sorumlu olduğu düşünölmeye başlandı. Corea'nın hipotezine göre *H. pylori*'nin özellikle gastrit karsinogenezis gelişiminde yeri olan atrofik gastrit ve intestinal metaplazi sıklığı üzerine olan etkilerinin araştırılması oldukça önemlidir.

H. pylori enfeksiyonu peptik ülser hastalığı, atrofik gastrit, non-ülser dispepsi, etiyolojisinde rol oynamaktadır (6-9). *H. pylori* prevalansı bölgelerin sosyo-ekonomik düzeyi ile ilişkilidir (10-12). Peptik ülser ve *H. pylori* ilişkisi açığa çıktıktan sonraki yıllarda, peptik ülserli hastalarda %100'e ulaşan oranda *H. pylori* pozitifliği saptanan çalışmalar yayınlanmıştır (13-16). Bu bilgiler doğrultusunda *H. pylori*'nin eradikasyonu peptik ülserin iyileşme oranlarını çok yüksek düzeye ulaştırmış ve tekrar etme oranını oldukça azaltmıştır (17,18). Çalışmamızın amacı *H. pylori* (+) pozitifliğinin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişme sıklığı üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Bulunan sonuçlar *H. pylori* (-) negatif ve (+) pozitif olan duodenal ülser, nonülser dispepsili hastalarda değerlendirildi ve *H. pylori* (+) pozitifliğinin atrofik gastrit ve intestinal metaplazi etiyopatogenezindeki yeri istatistik anlamlık açısından tartışılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmaya Gastroenteroloji Bilim Dalı Endoskopi Ünitesi'ne başvuran 150 hasta alındı. Üst gastrointestinal sistemin endoskopik incelemesi yapılmadan önce her hastanın yaşı, cinsiyeti, ilaç (antiasit, H2 reseptör antagonisti, proton pompo inhibitörü, NSAİİ) kullanıp kullanmadığı, sistemik hastalığının olup olmadığı kaydedildi. Tüm hastalara gastroskopik tetkik öncesinde

işlem ve çalışmanın amaçları hakkında bilgi verildi ve sözlü izin alındı. Retrospektif çalışma olmasından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Endoskopik incelemeler için fiberoptik gastroskop (Pentax Videoendoscope) kullanıldı. Endoskopi cihazının dezenfeksiyonu, cihaz gluteraldehit solüsyonu (%2'lik cidex) içinde 20 dakika bekletilerek sağlandı. Gastroskopi sırasında hastaların antrum ve bulbuslarından 4'er adet biyopsi alındı. Bulbus ülseri olan hastaların biyopsileri ülser kenarından, bulbusu sağlıklı olanların biyopsileri duodenum ön duvarından alındı. Biyopsi materyali 5 mL formalin içeren flakonlara alındı ve histopatolojik açıdan patoloji bölümünde değerlendirildi. Uygun hazırlık aşamalarından sonra biyopsi materyallerinden alınan kesitler gastrit aktivasyonu ve *H. pylori* için hematoksilen-eosin ve modifiye Giemsa yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Bu hastalarda gastrit aktivitesi semikantitatif olarak; inaktive (0: Birkaç mononükleer hücre), minimal aktif (1: Bir-iki odakta 1-5 nötrofil), hafif derecede aktif (2: Bir-iki odakta 5-10 nötrofil), orta derecede aktif (3: Birkaç odakta küçük gruplar halinde nötrofiller) ve şiddetli aktif (4: Tüm mukozal yüzey ve pitlerde yığınlar halinde nötrofil varlığı) olarak; *H. pylori* yoğunluğu ise negatif (0), seyrek (1: Bir-iki pitte 1-3 bakteri), orta (2: 1-5 pitte 1-5 bakteri), yoğun (3: Tüm yüzey ve pitlerde yoğun bakteri varlığı) olarak değerlendirildi ve skorlandı.

Yer yer guddelerin sayıca azalması, kaybolması ve yerini fibrozisin alması atrofik gastrit olarak değerlendirildi. Mide biyopsilerinde özellikle atrofik zeminlerde yüzey epitelinin yer yer ince barsak epiteline farklılaştığı izlendi. Bu alanlarda ince barsak epiteline ait emici hücreler, goblet hücreleri, argentaffin hücreler ve paneth hücreleri değişik oranda izlendi. Tüm bu hücre tiplerinin birlikte gözlenebilmesi mukozada ince barsak epiteli yönünde tam bir farklılaşmayı gösterdi ve komplet tip metaplazi (intestinal metaplazi Tip 1) olarak adlandırıldı. Bu matürasyonun tam olarak gelişmediği, paneth hücreleri ve fırçası kenarın bulunmadığı fakat barsak epiteline benzeyen emici hücreler ve goblet hücrelerinin görüldüğü dönüşümler inkomplet metaplazi (intestinal metaplazi Tip 2) olarak yorumlandı ve içerdikleri enzim tipine göre sınıflandırdı: Nötral müsün içeren: Tip 2A ve sülfomüsün içeren: Tip 2B (ya da Tip 3).

Çalışmaya alınan hastalar patoloji sonuçlarına göre randomize olarak üç gruba ayrıldı.

1. Grup: *H. pylori* (-), duodenal ülser tanılı ve dispeptik yakınması olan grup (60 hasta),

2. Grup: *H. pylori* (+), duodenal ülser tanılı ve dispeptik yakınması olan grup (60 hasta),

3. Grup: *H. pylori* (-), duodenal ülser tanısı veya dispeptik yakınması olmayan kontrol grubu (30 hasta) olarak çalışmaya alındı.

Birinci ve ikinci grup hastalar atrofik gastrit ve intestinal metaplazi sıklığı yönünden karşılaştırıldı. *H. pylori* (+) ikinci grupta, *H. pylori* (-) olan birinci gruba göre atrofik gastrit ve intestinal metaplazi yönünden anlamlı fark olup olmadığına bakıldı, bu bulgular kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için Fisher kesin olasılık testi ve Spearman kolerasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma kapsamına 83 kadın, 67 erkek olmak üzere 150 hasta alındı. Yaşları 19 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 47,4 idi.

Çalışmada değerlendirmeye alınan hasta gruplarının tanımları, cinsiyet ve yaş ortalamaları:

1. Grup: *H. pylori* (-), duodenal ülser tanılı ve Nonülser dispepsi yakınması olan hastalar (30 kadın + 30 erkek olmak üzere 60 hasta; yaş ortalaması 50,6).

2. Grup: *H. pylori* (+), duodenal ülser tanılı ve Nonülser dispepsi yakınması olan hastalar (33 kadın + 27 erkek olmak üzere 60 hasta; yaş ortalaması 47,08).

3. Grup: *H. pylori* (-), duodenal ülser tanısı veya Nonülser dispepsi yakınması olmayan kontrol grubu (20 kadın + 10 erkek olmak üzere 30 hasta; yaş ortalaması 40,6). Hasta gruplarının dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

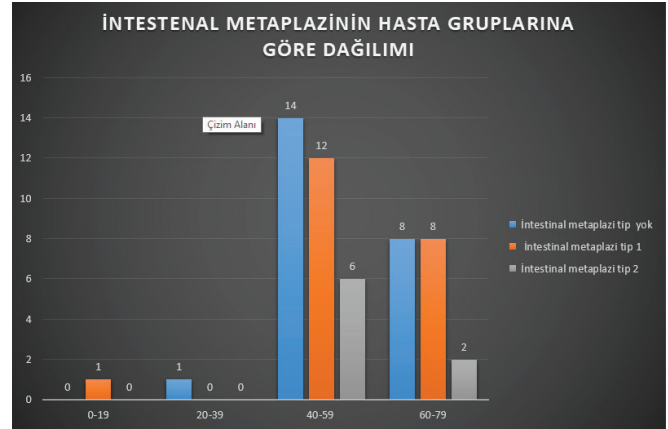
Birinci grup, ikinci grup ve kontrol grubundaki hastalar ilaç kullanımları (ant-asit, H2 reseptör blokleri veya proton pompa inhibitörleri, NSAİİ) açısından sorgulandı. Birinci grupta anti-asit kullanan hasta sayısı 51 (%85), H2 reseptör blokleri veya proton pompa inhibitörü kullanan hasta sayısı 27 (%45,8), NSAİİ kullanan hasta sayısı 35 (%58,3) bulunurken, 2. grupta anti-asit kullanan hasta sayısı 56 (%93,3), H2 reseptör blokleri veya proton pompa inhibitörü kullanan hasta sayısı 36 (%60), NSAİİ kullanan hasta sayısı 35 (%58,3) olarak bulundu. Kontrol grubunda ilaç kullanımı yoktu (Şekil 2).

Duodenal ülserin hasta grubuna göre dağılımı; 1. grupta 12 hasta (%20), 2. grupta 38 hasta (%63,3) idi. Kontrol

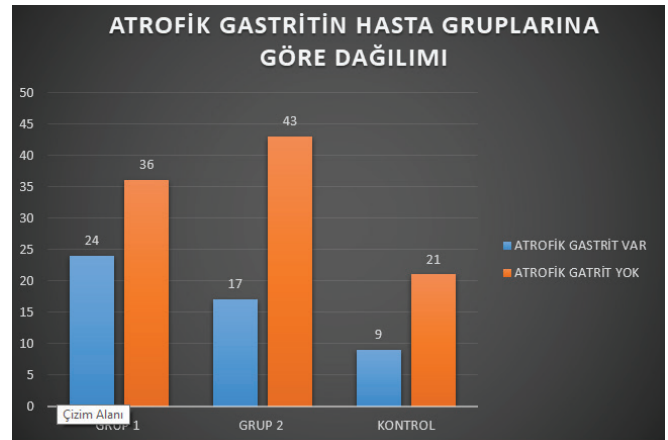
grubunda duodenal ülserle rastlanmadı. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Duodenal ülserin hasta grubuna göre dağılımı Şekil 3'te sunulmuştur. Duodenal ülserin hasta gruplarında yaşlara göre dağılımı;



Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların gruplara göre dağılımı



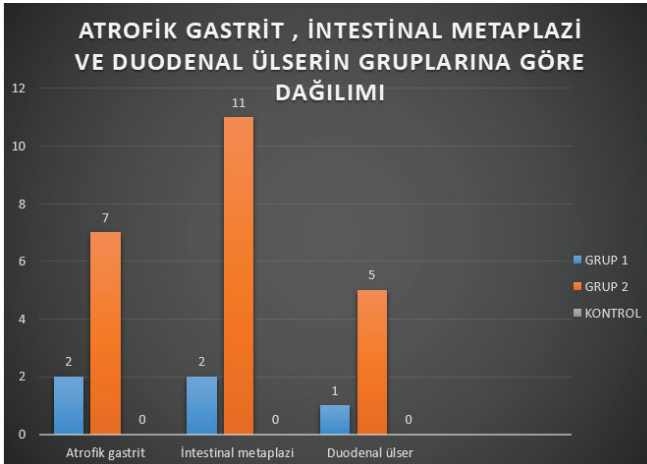
Şekil 2: İntestinal metaplazinin hasta gruplarına göre dağılımı



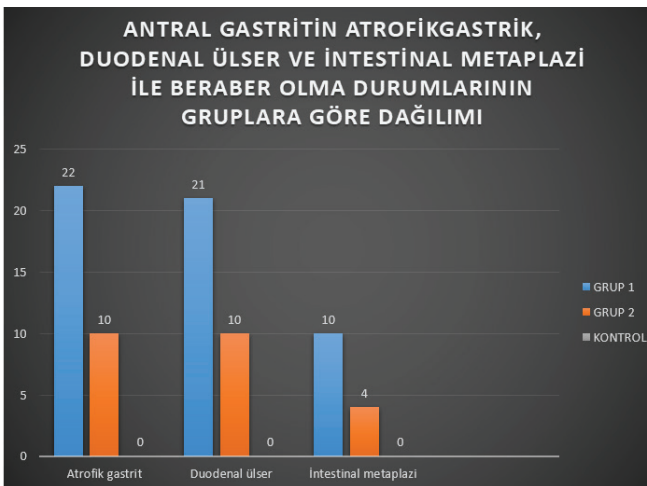
Şekil 3: Atrofik gastritin hasta gruplarına göre dağılımı

1. grupta 0-19 yaş: 2 hasta (%16,7), 20-39 yaş: 3 hasta (%25), 40-59 yaş: 4 hasta (%33,3), 60-79 yaş: 3 hasta (%25), 2. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 9 hasta (%23,7), 40-59 yaş: 21 hasta (%55,3), 60-79 yaş: 8 hasta (%21) idi. Duodenal ülserin yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4'te sunulmuştur.

Antral gastritin hasta grubuna göre dağılımı; 1. grupta 48 hasta (%80), 2. grupta 22 hasta (%36,7) idi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p<0,05$). Antral gastritin hasta gruplarında yaşlara göre dağılımı; 1. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 7 hasta (%14,6), 40-59 yaş: 25 hasta (%52,1), 60-79 yaş: 16 hasta (%33,3), 2. grupta 0-19 yaş: 2 hasta (%9,1), 20-39 yaş: 6 hasta (%27,3), 40-59 yaş: 9 hasta (%40,9), 60-79 yaş: 5 hasta (%22,7) idi. Kontrol



Şekil 4: Atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve duodenal ülserin gruplarına göre dağılımı



Şekil 5: Antral gastritin atrofikgastrik, duodenal ülser ve intestinal metaplazi ile beraber olma durumlarının gruplarına göre dağılımı

grubunda antral gastritte rastlanmadı. Antral gastritin yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.

İntestinal metaplazinin (Tip 1-2) hasta grubuna göre dağılımı; 1. grupta 23 hasta (%38,3), 2. grupta 21 hasta (%35), kontrol grubunda 8 hasta (%26,7) bulundu. Birinci ve ikinci gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamaz iken kontrol grubu ile 1. grup ve kontrol grubu ve 2. grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi ($p<0,05$). Bu veriler gösterilmiştir.

İntestinal metaplazinin (Tip 1-2) hasta gruplarında yaşlara göre dağılımı; 1. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 1 hasta (%4,3), 40-59 yaş: 14 hasta (%60,9), 60-79 yaş: 8 hasta (%34,8). İkinci grupta 0-19 yaş: 1 hasta (%5,3), 20-39 yaş: 0 hasta (%0), 40-59 yaş: 12 hasta (%63,6), 60-79 yaş: 8 hasta (%31,1). Kontrol grubunda 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 0 hasta (%0), 40-59 yaş: 6 hasta (%75), 60-79 yaş: 2 hasta (%25). İntestinal metaplazinin yaş gruplarına göre dağılımı sunulmuştur.

Atrofik gastritin hasta gruplarına göre dağılımı; 1. grupta 24 hasta (%40), 2. grupta 17 hasta (%28,3), kontrol grubunda 9 hasta (%30) idi. Verilerin dağılımı gösterilmiştir.

Atrofik gastritin hasta gruplarında yaşlara göre dağılımı; 1. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 3 hasta (%13,6), 40-59 yaş: 8 hasta (%36,4), 60-79 yaş: 11 hasta (%50), 2. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 3 hasta (%17,6), 40-59 yaş: 8 hasta (%47,1), 60-79 yaş: 6 hasta (%35,3) idi. Kontrol grubunda 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 0 hasta (%0), 40-59 yaş: 6 hasta (%66,7), 60-79 yaş: 3 hasta (%33,3) idi. Atrofik gastritin yaş gruplarına göre dağılımı sunulmuştur.

Hasta gruplarında atrofik gastrit-intestinal metaplazi birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 11 hasta (%18,3), 2. grupta 9 hasta (%15) idi ve kontrol grubunda saptanmadı.

Atrofik gastrit-intestinal metaplazi birlikteliğinin hasta gruplarında yaşlara göre dağılımı; 1. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 1 hasta (%10), 40-59 yaş: 4 hasta (%40), 60-79 yaş: 5 hasta (%50), 2. grupta 0-19 yaş: 0 hasta (%0), 20-39 yaş: 0 hasta (%0), 40-59 yaş: 4 hasta (%100), 60-79 yaş: 0 hasta (%0) idi. Bu veriler sunulmuştur.

Hasta gruplarında duodenal ülser-atrofik gastrit birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 2 hasta (%16,7), 2. grupta 7 hasta (%18,4) idi ve kontrol grubunda saptanmadı.

Hasta gruplarında duodenal ülser-intestinal metaplazi birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 2 hasta (%16,7), 2. grupta 11 hasta (%28,9) idi ve kontrol grubunda saptanmadı.

Hasta gruplarında duodenal ülser-atrofik gastrit-intestinal metaplazi birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 1 hasta (%8,3), 2. grupta 5 hasta (%13,2) idi ve kontrol grubunda saptanmadı. Verilerin dağılımı sunulmuştur.

Hasta gruplarında antral gastrit-atrofik gastrit birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 22 hasta (%45,8), 2. grupta 10 hasta (%45,5) idi ve kontrol grubunda saptanmadı.

Hasta gruplarında antral gastrit-intestinal metaplazi birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 21 hasta (%43,8), 2. grupta 10 hasta (%45,4) idi ve kontrol grubunda saptanmadı.

Hasta gruplarında antral gastrit-atrofik gastrit-intestinal metaplazi birlikteliğinin dağılımı; 1. grupta 10 hasta (%20,8), 2. grupta 4 hasta (%18,2) idi ve kontrol grubunda saptanmadı.

Antral gastritin gösterilen; atrofik gastrit, duodenal ülser ve intestinal metaplazi ile beraber olma durumlarının hasta gruplarına göre dağılımı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

TARTIŞMA

H. pylori bilinen en yaygın enfeksiyonlardan biri olmanın yanı sıra, toplumda en sık gözlenen hastalıklardan olan gastroduodenal hastalıkların tartışılmaz edinsel etiyolojik bir ajan olarak da dikkati çekmektedir. *H. pylori* ile enfekte olan kişilerin birçoğu asemptomatiktir. *H. pylori* enfeksiyonunun 1982'de keşfinden beri tanı testlerinde büyük gelişmeler olmuştur (19,20). Ancak kültür dışında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek test *H. pylori*'nin histopatolojik olarak gösterilmesidir.

Ülkemizde ve dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmaların ışığında toplumun yaklaşık %50 ile %92'sinde görülebilen bir enfeksiyon olduğu gösterilmiştir (21-23). Bazı araştırmacılar gastrointestinal mukozanın iyileşmesi, toplumda bakteri rezervuarlarının azaltılması ve ilerde oluşabilecek peptik ülser hastalığı, atrofi, intestinal metaplazi ve malign lezyonların önlenmesi açısından bu tür olgularda eradikasyonu önermektedir (24). Yapılan çalışmalarda *H. pylori*'nin antruma olan ilgisi gösterilmiştir ve antruma yerleşip önce kronik aktif gastrit, ardından atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi, gastrik kanser yapma yeteneği gösterilmiştir (25). Son zamanlarda önerilen Sydney klasifikasyonu ile *H. pylori* gastrik enflamasyonunun en sık görülen etiyolojik ajanı olarak gösterilmiştir (26). *H. pylori* prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır (27). Ayrıca *H. pylori*'nin gastrik mukozada yaptığı enflamasyon ve enfeksiyon sonucu gelişen atrofik gastrit, intestinal metaplazi sıklığı yaş

ile birlikte artmaktadır. *H. pylori* midede intestinal tip gastrik kanser için prekürsör bir lezyon sayılan intestinal metaplaziye neden olmaktadır. *H. pylori* (-) negatif hastalarda intestinal metaplazi, *H. pylori* (+) olan hastalara oranla daha az görülmektedir. Ayrıca intestinal metaplazi Tip 2 ve 3 *H. pylori* (+) olanlarda daha sık görülmektedir (25). Yapılan çalışmalarda gastritli olan ve olmayan hasta grubu 10 yıl boyunca takip edilmiş ve gastrit olmayan grupta %0,8, gastriti olan grupta %12,8 oranında ülser geliştiği gözlenmiştir. Diğer çalışmalarda ülser gelişim oranı %10-15 arasında değişmektedir. Bu durum duodenal ülser gelişiminde antral gastrit ve *H. pylori*'nin ana nedeni olduğunu, ancak başka faktörlerinin de rol oynadığını göstermektedir (28).

H. pylori (+) olanlarda duodenal ülser gelişimine, *H. pylori* (-) olanlara göre çok daha sık rastlanır. Günümüzde ülser patogenezinde asit ve *H. pylori*'nin tartışılmaz bir rolü olduğu kabul edilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu yaşının duodenal ülser ve gastrik ülser hastalığı gelişme riskini etkileyen önemli olduğu bir etken olduğu ileri sürülmüştür (29,30).

Quan ve Talley'in (31) peptik ülser tedavisini değerlendirdikleri bir derlemede, 1991-2001 yılları arasında yapılmış 68 çalışma incelenmiştir. *H. pylori*'nin peptik ülserin önemli bir sebebi olduğu, epidemiyolojisinin coğrafik ve ırksal farklılıklar gösterdiği ve prevalansının son yıllarda azalmakta olduğu belirtilmiştir. Amerika'da yapılan çalışmalarda *H. pylori* pozitif duodenal ülser sıklığı %39-73 ve *H. pylori* pozitif gastrik ülser oranının ise %53 olduğu bildirilmiştir. Avrupa'da yapılan çalışmalarda *H. pylori* pozitif peptik ülser oranının %42-92 arasında değişkenlik gösterdiği, ancak ileri yaşlarda *H. pylori* negatif peptik ülser sıklığında artış olduğu belirtilmiştir. Avustralya'da yapılan çalışmalarda *H. pylori* pozitif duodenal ülser sıklığı %55 ve peptik ülser sıklığının da benzer olarak %56 oranında olduğu gösterilmiştir.

Gisbert ve Calvet'in (32) *H. pylori* negatif duodenal ülser prevalansını değerlendirdikleri 1999-2008 yılları arasında yapılmış 73 çalışmayı inceledikleri derlemede, duodenal ülserli 16.080 hastada *H. pylori* prevalansı %81,2 bulunmuştur. Çalışma iki dönem olarak ayrıca değerlendirildiğinde 1999-2003 yılları arasında yapılan çalışmalarda duodenal ülserlilerde *H. pylori* prevalansı %84, 2004-2008 yılları arasında ise %77,2 bulunmuştur. Bu iki dönem arasında duodenal ülserdeki *H. pylori*

prevalansının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir ($p<0,001$) (32).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da son 15 yılda peptik ülserde *H. pylori* sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. Sari ve ark. (33) İstanbul'da tek merkezde, 1995-2004 yılları arasında, üst gastrointestinal (GİS) endoskopisi yapılanlarda geriye dönük olarak *H. pylori* prevalansını araştırmışlardır. Çalışmaya 9239 hasta alınmış, *H. pylori* varlığı hızlı üreaz test kullanılarak bakılmıştır. Genel *H. pylori* pozitifliği %41,4, duodenal ülserde %58,7 ve gastrik ülserde %60,8 bulunmuştur. Hastalar ilk beş yıllık (1995-1999) ve ikinci beş yıllık (2000-2004) dönemlere ayrılarak incelendiğinde ilk beş yıllık dönemde *H. pylori* pozitifliği %61 iken ikinci beş yıllık dönemde %38 saptanmış ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$).

Salih ve ark.'nın (34) İstanbul'da yaptıkları geriye dönük çalışmaya 1999-2003 yılları arasında üst GİS endoskopisi yapılan 4471 hasta alınmış, *H. pylori* varlığı hızlı üreaz test ile araştırılmıştır. Çalışmada genel *H. pylori* sıklığı %62,7, duodenal ülserde %74,8, gastrik ülserde %62,8 ve gastritte %70,7 bulunmuştur. Duodenal ülserli hastalardaki *H. pylori* pozitifliği gastrik ülserli hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Ümit ve ark.'nın (35) Trakya bölgesinde selim gastroduodenal hastalıklarda *H. pylori* prevalansını belirlemek için yaptıkları çalışmada 2003-2007 yılları arasında üst GİS endoskopisi yapılan 7590 hasta incelenmiş, 4714 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. *H. pylori* varlığı hızlı üreaz test ile araştırılmış, genel *H. pylori* pozitifliği %52,8 bulunmuştur. Mide ülserinde *H. pylori* prevalansı %60,2 ve bulber ülserde %65 saptanmıştır.

Telaku ve ark. (36) duodenal ülserde *H. pylori* sıklığının azalıp azalmadığını araştırmak için İstanbul'da geriye dönük bir çalışma yapmışlardır. Üst GİS endoskopisi yapılarak duodenal ülser saptanan ve antral biyopsilerle *H. pylori* tanısı konulan 1990-1991 yılları arasındaki hastalar birinci grup ve 2000-2001 yılları arasındaki hastalar ikinci grup olarak değerlendirilmiştir. *H. pylori* sıklığı birinci grupta %100 iken, ikinci grupta %86 saptanmıştır. On yıl içerisindeki *H. pylori* negatif duodenal ülser sıklığındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Literatürde duodenal ülserin *H. pylori* (+) pozitif olan vakalarda daha sık görüldüğü, yaşla birlikte artış gösterdiği ve duodenal ülserli hastaların %95'inde fazlasında beraberinde kronik aktif antral gastritin olduğu

gösterilmiştir (37-40). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak duodenal ülser ve antral gastrit birlikteliği *H. pylori* (+) pozitif olan grupta ve 40-59 yaş arasında daha sık görüldü. *H. pylori* (-) negatif olan grupta daha sık görülen antral gastritin yaşlara göre dağılımından *H. pylori* (-) negatif olan grup ve *H. pylori* (+) pozitif olan grup arasında herhangi bir anlamlı fark saptanmaz iken her iki grupta da antral gastrite en çok 40-59 yaş arasında rastlandı. İntestinal metaplazi *H. pylori* (-) negatif grupta daha sık görülürken, yaşlara göre dağılımında ise *H. pylori* (-) negatif olan grup ve *H. pylori* (+) pozitif olan grup arasında anlamlı fark yoktu. Gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. İntestinal metaplazi yaş gruplarına göre dağılımında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Her üç grupta da intestinal metaplazinin 40-59 yaş arasında daha sık olduğu görüldü.

Atrofik gastritin *H. pylori* (-) negatif olan grupta daha sık olduğu görüldü. *H. pylori* (+) pozitif olan grup ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Atrofik gastritin yaşlara göre dağılımında sıklığının *H. pylori* (-) negatif olan grupta 60-79 yaş arasında, *H. pylori* (+) pozitif olan grup ve kontrol grubunda ise 40-59 yaş aralarında arttığı gözlemlendi.

Antrum da atrofik gastrit ve/veya intestinal metaplazi *H. pylori* (+) ile ve yaşla birlikte artış göstermektedir (41-43). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak atrofik gastrit intestinal metaplazi en sık 60-79 yaş arası görülmüştür. Ancak *H. pylori* (-) negatif olan grupta literatürden farklı olarak antrumda atrofik gastrit ve intestinal metaplazi daha sık görülmüştür. Duodenal ülser ve intestinal metaplazi birlikteliği, duodenal ülser ile atrofik gastrit birlikteliği ve duodenal ülser-atrofik gastrit-intestinal metaplazi birlikteliği en sık olarak *H. pylori* (+) pozitif olan grupta görülmüştür.

Antral gastrit ile atrofik gastrit birlikteliği, antral gastrit-atrofik gastrit-intestinal metaplazi birlikteliği en sık *H. pylori* (-) olan grupta görülmüştür. Antral gastrit-duodenal ülser birlikteliği en sık *H. pylori* (+) olan grupta görülmüştür.

Literatür ile uyumlu olarak duodenal ülser-antral gastrit, duodenal ülser-atrofik gastrit, duodenal ülser-intestinal metaplazi *H. pylori* (+) pozitif olan grupta daha sık görülmüştür.

SONUÇ

Çalışmamızın amacı; *H. pylori*'nin duodenal ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi gelişimi üzerindeki etkisini göstermek ve bunu *H. pylori* (-) olan olgularla karşılaştırmaktır.

H. pylori (+) duodenal ülserli olgularda atrofik gastrit ve/veya intestinal metaplazi *H. pylori* (-) olan olgularla karşılaştığında istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p < 0,05$).

Duodenal ülseri olmayan *H. pylori* (+) pozitif antral gastrit ile atrofik gastrit ve/veya intestinal metaplazi *H. pylori* (-) olan olgularla karşılaştığında istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmedi ($p > 0,05$).

H. pylori (+) duodenal ülser-antral gastrit, duodenal ülser-antral gastrit, duodenal ülser-intestinal metaplazi birliktelikleri *H. pylori* (-) negatif grup ile karşılaştığında istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi ($p < 0,05$).

Sonuç olarak; *H. pylori* duodenal ülser, atrofik gastrit, intestinal metaplazi gelişimi üzerine etkili bulunmuştur.

Etik

Etik onayı: Retrospektif çalışma olmasından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Tüm hastalara gastrokopik tetkik öncesinde işlem ve çalışmanın amaçları hakkında bilgi verildi, etik onam ve sözlü izin alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.İ.G., M.T., Dizayn: Ş.İ.G., M.T., Veri Toplama veya İşleme: Ş.İ.G., M.T., Analiz veya Yorumlama: Ş.İ.G., M.T., Literatür Arama: Ş.İ.G., M.T., Yazan: Ş.İ.G., M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Teşekkür: Çalışma esnasında değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Feryal İlkova'ya, Prof. Dr. Süha Göksel'e, Uzman Dr. Sedef Belentep'e ve Dr. Mesut Altınışık'a teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. Clin N Am 1993;22:1-19.

- Blaser MJ. Gastric *Campylobacter*-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1987;93:371-83.
- Hui WM, Lam SK, Chau PY, Ho J, Lui I, Lai CL, et al. Persistence of *Campylobacter pyloridis* despite healing of duodenal ulcer and improvement of accompanying duodenitis and gastritis. Dig Dis Sci 1987;32:1255-60.
- Recavarren-Arce S, León-Barúa R, Cok J, Rodríguez C, Berendson R, Gilman RH, et al. Low prevalence of gastric metaplasia in the duodenal mucosa in Peru. J Clin Gastroenterol 1992;15:296-301.
- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet 1983a;1:1273-5.
- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989;96:615-25.
- Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575-7.
- NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. JAMA 1994;272:65-9.
- Williams MP, Pounder RE. *Helicobacter pylori*: from the benign to the malignant. Am J Gastroenterol 1999;94:11-6.
- Mégraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:73-88.
- Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21:205-14.
- Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 2002;347:1175-86.
- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:59-69.
- Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. Am J Gastroenterol 1999;94:1834-40.
- Gisbert JP, Gonzalez L, de Pedro A, Valbuena M, Prieto B, Llorca I, et al. *Helicobacter pylori* and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Scand J Gastroenterol 2001;36:717-24.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002;359:14-22.
- Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol 1998;93:574-8.
- Peterson WL, Ciociola AA, Sykes DL, McSorley DJ, Webb DD. Ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin is effective for healing duodenal ulcers, eradicating *H. pylori* and reducing ulcer recurrence. RBC H. pylori Study Group. Aliment Pharmacol Ther 1996;10:251-61.
- Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of *Helicobacter pylori*: a perspective. Infect Immun 1993;61:1601-10.
- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:5-19.
- Malhotra SL. Peptic ulcer in India and its aetiology. Gut 1964;5:412-16.
- Marshall AG, Hutchinson EO, Honisett J. Heredity in common diseases. A retrospective survey of twins in a hospital population. Br Med J 1962;1:1-6.

23. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437-42.
24. Malfertheiner P, Domínguez-Muñoz JE. Rationale for eradication of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer disease. *Clin Ther* 1993;15 Suppl B:37-48.
25. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic biptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16-20.
26. Ruge M, Di Mario F, Cassaro M, Baffa R, Farinati F, Rubio J Jr, et al. Pathology of the gastric antrum and body associated with *Helicobacter pylori* infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? *Histopathology* 1993;22:9-15.
27. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Subtypes of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Gut* 1992;33:597-600.
28. Lam SK, Hui WM, Ching CK. Peptic ulcer. *Bockus Gastroenterology*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1995;700-748.
29. Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MK, Perez-Perez GI, et al. Serologic detection of infection with cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *J Clin Microbiol* 1995;33:1496-500.
30. Lanas AI, Remacha B, Esteva F, Sáinz R. Risk factors associated with refractory peptic ulcers. *Gastroenterology*. 1995;109:1124-33.
31. Quan C, Talley NJ. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2950-61.
32. Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:791-815.
33. Sari YS, Sander E, Erkan E, Tunali V. Endoscopic diagnoses and CLO test results in 9239 cases, prevalence of *Helicobacter pylori* in Istanbul, Turkey. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1706-11.
34. Salih BA, Abasiyanik MF, Bayyurt N, Sander E. H pylori infection and other risk factors associated with peptic ulcers in Turkish patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2007;13:3245-8.
35. Umit H, Unsal G, Tezel A, Soylu AR. *Helikobakter pilori* infeksiyonu ve benign gastroduodenal hastalıklar, Trakya bolgesi verileri. *Trakya Universitesi Tıp Fakultesi Dergisi* 2010;27:400-3.
36. Telaku S, Tanrıverdi T, Hatemi G, Doğusoy G, Goksel S, Uzunismail H. *Helicobacter pylori* negatif duodenal ülser artıyor mu? *Endoskopi* 2003;14:85-90.
37. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
38. Genta RM. Atrophy, acid suppression and *Helicobacter pylori* infection: a tale of two studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:43-5.
39. Calabrese C, Di Febo G, Brandi G, Morselli-Labate AM, Areni A, Scialpi C, et al. Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and *Helicobacter pylori* infection in adults. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:359-65.
40. Vandeplass Y, Badriul H. *Helicobacter pylori* infection. *Chung-Hua Min Kuo Hsiao Erhk'o I Hsueh Hui Tsa Chi* 1999;40:212-24.
41. Satoh K, Kihira K, Kimura K, Sugano K. Changes in the severity of atrophic gastritis after *Helicobacter pylori* eradication. *Nihon Rinsho* 1999;57:185-90.
42. Satoh K, Kimura K, Takimoto T, Kihira K. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998;3:236-40.
43. Zhang L, Yang L, Zheng X. A study of *Helicobacterium pylori* and prevention and treatment of chronic atrophic gastritis. *J Tradit Chin Med* 1997;17:3-9.

Serum Fetuin-A Level is Not Correlated with Subclinical Atherosclerosis in Patients with Amyloid A Amyloidosis

Amyloid A Amiloidozlu Hastalarda Serum Fetuin-A Seviyesi Subklinik Ateroskleroz ile İlişkili Değildir

Ali Bakan, Sebahat Alışır Ecder

İstanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: Amyloidosis is the build-up of amyloid fibrils in tissues, which eventually leads to various local and systemic problems. Amyloid A amyloidosis (AA amyloidosis) is the most frequent type of systemic amyloidosis. Data from cohort studies show that decreased serum fetuin-A (SF-A) levels in the serum are associated with morbidity and mortality in patients with end-stage kidney disease. Our aim was to investigate whether elevated SF-A levels were associated with common carotid intima-media thickness (IMT) in patients with AA amyloidosis.

Methods: We recruited 63 patients with AA amyloidosis and 29 age-matched healthy controls. Demographic data, biochemical parameters, SF-A and carotid IMT values between two groups were compared. We also investigated the association between carotid IMT and SF-A levels in patients with AA amyloidosis.

Results: We determined a significant increase in carotid IMT among patients with AA amyloidosis compared to healthy controls ($p<0.001$). SF-A levels were similar in patients and controls ($p=0.11$). In addition, we did not find any correlation between SF-A levels and carotid IMT ($r=0.074$, $p=0.565$).

Conclusion: Our study showed that SF-A levels were not changed in patients with AA amyloidosis. Also, SF-A levels and carotid IMT were not associated in patients with AA amyloidosis.

Keywords: AA amyloidosis, carotid intima-media thickness, fetuin-A

ÖZ

Amaç: Amiloidoz amyloid fibrillerin dokularda birikmesi ile oluşur, çeşitli lokal ve sistemik semptomların oluşmasına neden olur. Amyloid A amiloidozis (AA amiloidozis) sistemik amiloidozun en sık görülen tipidir. Çalışmalar, azalmış serum fetuin-A (SF-A) seviyesi son dönem böbrek hastalarında artmış morbitite ve mortaliteyle birlikte olduğunu göstermiştir. Amacımız AA amiloidozlu hastalarda yüksek SF-A düzeylerinin ortak karotis intima-media kalınlığı (IMT) ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya 63 AA amiloidozlu olgu ve 29 sağlıklı kontrol dahil ettik. İki grubun demografik verilerini, biyokimyasal parametrelerini, SF-A seviyelerini ve karotis IMT değerlerini karşılaştırdık. Aynı zamanda AA amiloidozlu hastalarda karotis intima-media kalınlığı ile SF-A düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AA amiloidozlu hastalarda karotis IMT'nin anlamlı derecede arttığını tespit ettik ($p<0,001$). Kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki SF-A seviyeleri benzerdi ($p=0,11$). Karotis IMT ile SF-A düzeyi arasında herhangi bir korelasyon yoktu ($r=0,074$, $p=0,565$).

Sonuç: Çalışmamızda AA amiloidozlu hastaların SF-A seviyesinde değişiklik yoktu. Aynı zamanda karotis intima-media kalınlığı ile SF-A düzeyi arasında herhangi bir korelasyon yoktu.

Anahtar Kelimeler: AA amiloidozis, karotis intima-media kalınlığı, fetuin A

Received/Geliş tarihi: 06.04.2019 | Accepted/Kabul tarihi 19.06.2019

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ali Bakan, İstanbul Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology İstanbul, Turkey

Phone/Telefon: +90 532 634 45 48 **E-mail/E-posta:** dralibakan@yahoo.com.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-6192-0973

Atıf/Citation: Bakan A, Alışır Ecder S. Serum Fetuin-A Level is Not Correlated with Subclinical Atherosclerosis in Patients with Amyloid A Amyloidosis. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:280-6 [https:// 10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190406062918](https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190406062918)



INTRODUCTION

Amyloidosis is characterized by the accumulation of abnormal fibril proteins which leads various local and systemic diseases. The amyloid fibrils are usually comprised of mutant, fragmented and altered proteins with abnormal conformation.

On the global scale, amyloid A (AA) amyloidosis is reportedly the most frequently diagnosed form of amyloidosis. It is especially frequent in the developing countries, which is considered to be due to higher frequency of associated infections. Proteinuria and/or impaired renal function, which may progress to chronic renal failure, is known to develop in patients with AA amyloidosis (1). In patients with end-stage renal disease, arterial stiffness has been reported to be independently associated with all-cause cardiovascular mortality and morbidity (2,3). Clinical and subclinical atherosclerosis can be evaluated by the measurement of common carotid intima-media thickness (IMT) (2,4-6).

Human serum fetuin-A (SF-A) (also known as alpha-2 Heremans-Schmid glycoprotein) is an endogenous blood glycoprotein with inhibitory effects on cysteine proteases. It is secreted from the liver and has a role in systemic calcification. SF-A also functions in various metabolic pathways, including calcium homeostasis/bone development, phagocytosis and is suggested to contribute to insulin sensitivity (7-9). Some recent studies have demonstrated inverse relationships between SF-A levels and atherosclerosis (7,9,10). Several cohort studies focused on patients with end-stage renal disease have concluded that lower SF-A levels are associated with mortality and cardiovascular events (11).

To our knowledge, there are only a few studies that have investigated carotid IMT in patients with AA amyloidosis. Furthermore, we found no studies that investigated SF-A levels and carotid IMT in AA amyloidosis.

Our aim was to evaluate whether any relationship existed between subclinical atherosclerosis (carotid IMT) and SF-A levels in patients with AA amyloidosis.

METHOD

This study was performed on 63 patients with AA amyloidosis who attended their usual follow up studies between April 2018 and May 2018 at the Nephrology Department of Internal Diseases. The control group was

comprised of 29 aged-matched healthy subjects. The investigation was performed as an observational cross-sectional study. AA amyloidosis was diagnosed by means of biopsies from different tissues such as the kidney, gingiva, rectum, duodenum or bone marrow. Patients with diabetes mellitus, hypertension, liver diseases, hyperthyroidism, hypothyroidism, hematological disorders, malignancy and acute/chronic infections were excluded from the study.

Patients' systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP, respectively) were measured with a sphygmomanometer while the patient was sitting after at least 5 minutes of rest. Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (kg) by the square of height (m²). The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equations was used to calculate estimated glomerular filtration rate (eGFR) (12).

Plasma samples were aliquoted and stored at -80 °C until measurement. SF-A levels were measured with a human fetuin enzyme-linked immunosorbent assay kit (BioVendor Laboratory Medicine, Czech Republic) according to manufacturer instructions. Erythrocyte sedimentation rate (ESR), urea, creatinine, albumin, calcium, phosphate, C-reactive protein (CRP) and parathyroid hormone (PTH) levels were measured by the routine biochemistry laboratory via auto-analyzers.

Measurement of Carotid Intima-Media Thickness

Measurements of carotid IMT were performed with a 5-12 MHz superficial probe using an M-Turbo ultrasonography device (SonoSite Inc., Bothell, WA, USA). The carotid IMTs were measured from the classic site described by Pignoli et al. (13) (1 cm proximal to the bifurcation). The carotid IMT was defined as the distance between the media-adventitia and the lumen-intima interfaces. The final carotid IMT values of each patient was calculated as the mean of triplicate measurements of both carotid arteries.

The study was approved by İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee on April 10, 2018 (Protocol number: 2013-KAEK-64), and informed consents were taken from all participants.

Statistical Analysis

All data analysis was performed on Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0 program for the Windows operating system (SPSS Inc., Chicago, USA). The normality of distribution of continuous variables

were evaluated with the Shapiro-Wilk test. We analyzed descriptive statistics (medians and standard deviations) and performed 2-group comparisons with the students t-test or the Mann-Whitney U test depending on normality. Data were shown as median and interquartile range. The correlations in the study were evaluated by calculation of Spearman's rho. P values lower than or equal to 0.05 were considered to show statistical significance.

RESULTS

A total of 63 patients with AA amyloidosis and 29 healthy controls were included in this study. The female/male distribution was 29 (55%)/34 (45%) in the amyloidosis group, and 21 (72%)/8 (28%) in control group. Statistical analysis revealed that sex distribution was different between groups ($p=0.019$). However, the groups were similar in terms of age, SBP and DBP. Patients with amyloidosis had significantly lower BMI than controls ($p<0.001$) (Table 1).

Urea, creatinine, phosphorus, CRP, ESR and PTH levels were significantly higher in amyloidosis patients compared to healthy controls ($p<0.05$, for each comparison). In contrast, serum albumin, calcium levels and eGFR were significantly lower in amyloidosis patients compared to healthy controls ($p<0.001$) (Table 1).

There was no significant difference between patients and

controls in terms of SF-A levels (117.6 ± 52.4 mmol/L vs. 119.9 ± 23 mmol/L, respectively) (Table 1). However, we determined that SF-A levels among patients with an eGFR value lower than 30 mL/min/ 1.73 m² were significantly lower than the SF-A levels of those with eGFR values between 30 - 60 mL/min/ 1.73 m² ($p=0.011$).

Mean carotid IMT of those with AA amyloidosis (0.8 ± 0.4 mm) was significantly higher compared to the mean carotid IMT of the control group (0.6 ± 0.2 mm) ($p<0.001$) (Table 1). There was no relationship between SF-A levels and carotid IMT in our patient group ($r=0.074$, $p=0.565$) (Figure 1). Similarly, there was also no correlation between SF-A levels and eGFR values ($r=0.186$, $p=0.144$).

In patients with AA amyloidosis, a positive correlation was determined between serum calcium and SF-A levels ($r=0.351$, $p=0.005$) (Figure 2), and between serum albumin and SF-A levels ($r=0.271$, $p=0.031$). In addition, there was a negative correlation between serum PTH levels and SF-A levels in the patient group ($r=0.325$, $p=0.019$). The study showed no association between BMI, CRP, ESR, creatinine, urea, phosphate and SF-A values in the patient group.

DISCUSSION

Our study showed that the levels of ESR, CRP, urea, creatinine, phosphorus and PTH were increased in AA

Table 1: Demographic characteristics and clinical measurements in amyloidosis and healthy control groups

Parameter	Amyloidosis group	Control group	p value
Age (years)	51 (24.0)	48 (12.5)	0.366
Gender (man/woman)	29/34	21/8	0.019
BMI (kg/m ²)	24.8 (3.8)	28.1 (6.98)	<0.001
SBP (mm/Hg)	120 (30.0)	120 (17.5)	0.609
DBP (mm/Hg)	80 (15.0)	80 (12.5)	0.434
Carotid IMT (mm)	0.80 (0.40)	0.60 (0.20)	<0.001
Fetuin-A (mmol/L)	117.6 (52.4)	119.9 (23.0)	0.775
ESR (mm/hour)	63 (66.00)	5.00 (5.00)	<0.001
CRP (mg/dL)	1.32 (2.24)	0.33 (0.49)	<0.001
Urea (mg/dL)	51.0 (53.00)	25.0 (9.0)	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.50 (1.77)	0.68 (0.20)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	48.4 (70.6)	102.5 (21.65)	<0.001
Albumin (g/dL)	3.2 (1.50)	4.6 (0.35)	<0.001
Calcium (ng/mL)	8.7 (1.0)	9.5 (0.65)	<0.001
Phosphate (ng/mL)	3.8 (1.20)	3.4 (0.75)	0.001
PTH (pg/mL)	71.3 (109.2)	46.9 (25.03)	0.044

BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressures, DBP: Diastolic blood pressures, IMT: Intima-media thickness, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, PTH: Parathyroid hormone

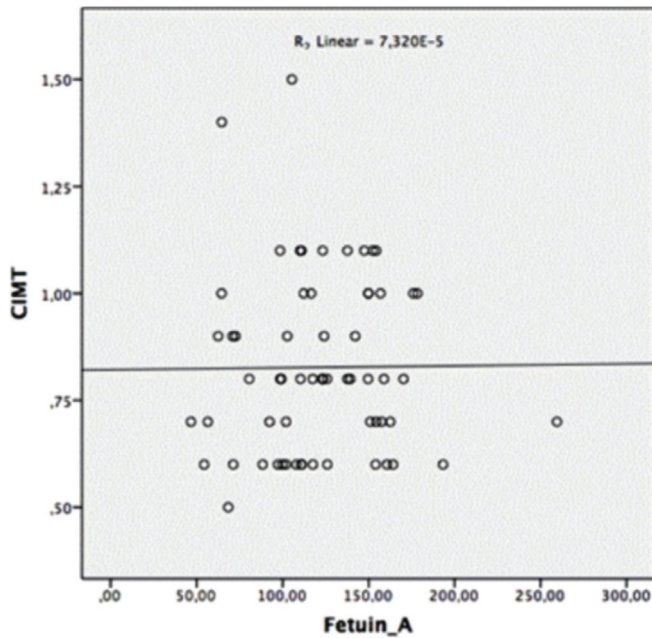


Figure 1: The relationship between serum fetuin - A levels and increased carotid intima-media thickness levels in the amyloidosis patients

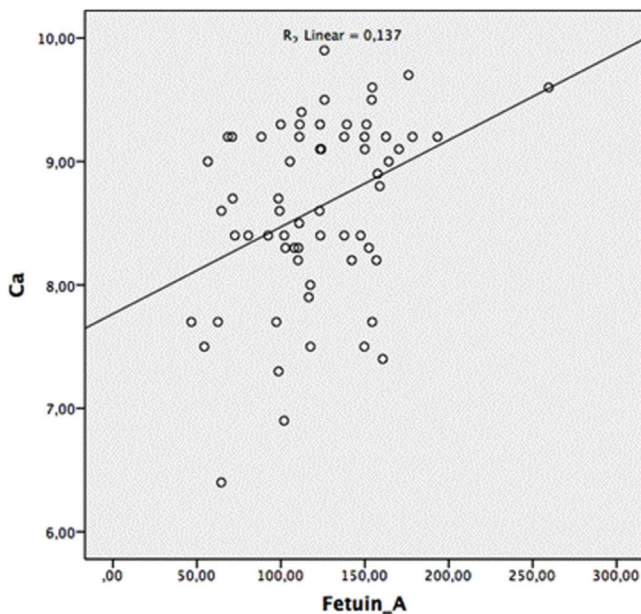


Figure 2: The relation between calcium levels and fetuin - A values in patients with amyloidosis

amyloidosis compared to controls; whereas serum albumin, calcium and eGFR were lower. In addition, we determined that the SF-A levels of AA amyloidosis patients with eGFR values under 30 mL/min/1.73 m² were lower compared to the SF-A levels of AA amyloidosis patients whose eGFR values were between 30-60 mL/min/1.73 m². Furthermore,

we found that carotid IMT was increased patients with AA amyloidosis compared to controls. Lastly, in regard to correlation analyses, we found positive correlations between SF-A and the levels of serum calcium and serum albumin. Additionally, we also showed the existence of a negative correlation between serum PTH levels and SF-A levels.

To our knowledge, this is the first study to investigate the association between SF-A levels and different parameters affecting mineralization dynamics and subclinical atherosclerosis in AA amyloidosis patients. We found no association between higher levels of SF-A and AA amyloidosis.

A previous study investigated the vascular calcification process in patients with chronic renal failure. This study concluded that chronic renal failure is associated with the loss of inhibition of mineralization as well as an unbalanced calcium and phosphate homeostasis. The same study also indicated that SF-A had a role in the vascular calcification in recipients of hemodialysis (14).

Various studies have focused on SF-A levels in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease (CKD). Several of these studies have shown that there is a strong association between SF-A levels and the risk for diabetes (15-19). Furthermore, SF-A levels were reportedly lower in patients with type 2 diabetes (20). While Sujana et al. (21) determined that higher SF-A levels were associated with incident type 2 diabetes in both genders, regardless of the presence of subclinical inflammation, the levels of adiponectin, and fat content of the liver. Despite many other studies indicating a role for SF-A in diabetes, a recent systematic review found that the relationship between diabetes and SF-A was only evident in females; the authors also concluded that further studies were required to understand the underlying cause of this relationship (22).

Siraz et al. showed that patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) had elevated SF-A levels. They identified a SF-A cut-off to predict NAFLD presence; however, while specificity was quite high (97%), sensitivity was as low as 47%. The authors also suggested that SF-A was a reliable parameter for the prediction of complications in patients with type 1 diabetes mellitus (23). These findings show that SF-A may have a role in various diseases due to its role in metabolic pathways.

In a study which investigated basal ganglia calcification, by Demiryurek et al. (24), it was determined that SF-A levels

were lower in patients with basal ganglia calcification compared to subjects without calcification. They suggested that SF-A level may be used as a biomarker in the prediction of basal ganglia calcification (24).

A few studies have investigated whether there exists a relationship between carotid IMT and SF-A levels. In essential hypertension patients, higher SF-A levels were associated with increased IMT, independent of oxidative stress and renal function (25). Liang et al. (26) showed a negative correlation between SF-A level and carotid IMT. They also concluded that lower SF-A level was a risk factor for carotid artery calcification in patients with CKD. In the current study, we found no relationship between carotid IMT values and the levels of SF-A in our group of patients with AA amyloidosis ($r=0.074$, $p=0.565$), (Figure 1). Furthermore, our study showed that the carotid IMT of patients with AA amyloidosis were statistically higher than that of controls ($p<0.001$) (Table 1).

There are also studies in which SF-A levels were investigated in patients with CKD. Caglar et al. (27) found that SF-A concentrations were decreased at all stages of CKD except stage 1. They also showed that endothelial dysfunction was associated with SF-A, regardless of CKD. Hence, they concluded that SF-A may be a factor that contributes to the development of endothelial dysfunction in CKD patients (28). In contrast, Alderson et al. (29) reported that there was no clear association between SF-A levels and any risk factors associated with renal replacement therapy, cardiovascular events and death in non-dialysis patients with stage 3-5 CKD.

Dervisoglu et al. (30) found that higher serum SF-A levels were associated with lower interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor- α levels in their group of 64 patients with CKD. They concluded that the inverse relationship between SF-A and cytokine levels was associated with the down-regulation of SF-A expression during inflammation. In the present study, we showed that CRP and ESR levels were higher in amyloidosis patients compared to controls ($p<0.05$). However, no correlations were found between CRP, ESR and SF-A levels in our patients ($p>0.05$).

In a study by Zhan et al. (31), it was determined that SF-A levels decreased in parallel with the decrease in eGFR levels of CKD patients. Similarly, our study showed that SF-A levels were lower in patients with eGFR values below 30 mL/min/1.73 m² compared to those with eGFR values between 30-60 mL/min/1.73 m² ($p=0.011$). However, we

found no association between SF-A levels and eGFR values in AA amyloidosis patients ($r=0.186$, $p=0.144$).

A study by Shouman et al. (32), which investigated SF-A levels in hemodialysis patients, showed that pre-dialysis SF-A levels were higher in pediatric hemodialysis patients compared to healthy subjects. Furthermore, they showed a significant decrease in SF-A levels after a single session of hemodialysis (33). In another study by Kirkpantur et al. (34), SF-A levels were reported to be associated with coronary artery calcification and the bone mineral density of recipients of maintenance hemodialysis. On the other hand, Lin et al. (35) found that increased calcium, decreased PTH and albumin levels were associated with the decrease in SF-A levels observed in hemodialysis patients. Similarly, the current study showed a positive correlation between calcium levels and SF-A levels ($r=0.351$, $p=0.005$), and a negative correlation between PTH levels and SF-A levels in patients with AA amyloidosis ($r=0.325$, $p=0.019$).

We believe that the findings of our study contribute to the literature in terms of clarifying the role of SF-A in AA amyloidosis.

Our findings should be interpreted in the context of several limitations. We acknowledge that the small number of AA amyloidosis patients in our study is a limitation. Further, all subjects were from a single center; therefore, it is apparent that future multi-centered studies with a higher number of patients are required to confirm our results. Finally, this study is cross-sectional in design, and did not employ prospective follow-up. As such, the relationships shown in this study should not be considered to show causality.

CONCLUSION

Our study showed that there were no differences between patients with AA amyloidosis and healthy controls in terms of SF-A levels, and no correlations were found between carotid IMT and SF-A levels in patients with AA amyloidosis. However, higher SF-A levels were associated with higher calcium and albumin levels, while SF-A levels were also negatively correlated with PTH levels. In addition, SF-A levels of AA amyloidosis patients with eGFR <30 mL/min/1.73 m² were found to be lower than that of patients with eGFR values between 30-60 mL/min/1.73 m². Additional studies are required to investigate the relationship between SF-A levels and carotid IMT, and to clarify the possible role of SF-A in AA amyloidosis.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee on April 10, 2018 (protocol number: 2013-KAEK-64).

Informed Consent: Informed consents were taken from all of the subjects.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: A.B., S.A.E., Design: A.B., S.A.E., Data Collection or Processing: A.B., S.A.E., Analysis or Interpretation: A.B., S.A.E., Literature Search: A.B., S.A.E., Writing: A.B., S.A.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

- Ueno T, Takeda K, Nagata M. Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:633-9.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-605.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(3 Suppl):II56-65.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
- Jahnen-Dechent W, Heiss A, Schafer C, Ketteler M. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res* 2011;108:1494-509.
- Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112:357-66.
- Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med* 2012;12:625-33.
- Roos M, von Eynatten M, Heemann U, Rothenbacher D, Brenner H, Breitling LP. Serum fetuin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2010;105:1666-72.
- Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease--data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2144-51.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
- Roos M, Lutz J, Salmhofer H, Lupp A, Knauss A, Braun S, et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:660-5.
- Ix JH, Biggs ML, Mukamal KJ, Kizer JR, Zieman SJ, Siscovick DS, et al. Association of fetuin-a with incident diabetes mellitus in community-living older adults: the cardiovascular health study. *Circulation* 2012;125:2316-22.
- Ix JH, Wassel CL, Kanaya AM, Vittinghoff E, Johnson KC, Koster A, et al. Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA* 2008;300:182-8.
- Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Haring HU, et al. Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:2762-7.
- Sun Q, Cornelis MC, Manson JE, Hu FB. Plasma levels of fetuin-A and hepatic enzymes and risk of type 2 diabetes in women in the U.S. *Diabetes* 2013;62:49-55.
- Aroner SA, Mukamal KJ, St-Jules DE, Budoff MJ, Katz R, Criqui MH, et al. Fetuin-A and Risk of Diabetes Independent of Liver Fat Content: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2017;185:54-64.
- Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Kokkinos A, Mourouzis I, Perrea D, Katsilambros N, et al. Association of plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease and lower extremity arterial calcification in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2017;31:599-604.
- Sujana C, Huth C, Zierer A, Meesters S, Sudduth-Klinger J, Koenig W, et al. Association of fetuin-A with incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study and a systematic meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2018;178:389-98.
- Guo VY, Cao B, Cai C, Cheng KK, Cheung BMY. Fetuin-A levels and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2018;55:87-98.
- Siraz UG, Dogan M, Hatipoglu N, Muhtaroglu S, Kurtoglu S. Can Fetuin-A Be a Marker for Insulin Resistance and Poor Glycemic Control in Children with Type 1 Diabetes Mellitus? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:293-9.
- Demiryurek BE, Gundogdu AA. Serum Fetuin-A Levels in Patients with Bilateral Basal Ganglia Calcification. *Neurosci Lett* 2018;666:148-52.
- Guarneri M, Geraci C, Incalcaterra F, Arseno R, Mule G, Vaccaro F, et al. Subclinical atherosclerosis and fetuin-A plasma levels in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2013;36:129-33.
- Liang J, Wang Z, Liu G, Zhan J, Jiang L, Jiang Z. Association of dialysate calcium concentration with fetuin A level and carotid intima-media thickness in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2014;36:65-8.

27. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Sonmez A, et al. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2008;108:233-40.
28. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction and fetuin A levels before and after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83:392-7.
29. Alderson HV, Ritchie JP, Middleton R, Larsson A, Larsson TE, Kalra PA. FGF-23 and Osteoprotegerin but not Fetuin-A are associated with death and enhance risk prediction in non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5. *Nephrology* 2016;21:566-73.
30. Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Caglayan C, Eraldemir C. Serum fetuin--a concentrations are inversely related to cytokine concentrations in patients with chronic renal failure. *Cytokine* 2008;44:323-7.
31. Zhan J, Liang J, Wang Z. [Relations of fetuin-A with estimated glomerular filtration rate and carotid artery calcification in patients with chronic kidney disease]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2013;33:1689-91.
32. Shouman MG, Ismail NA, Badr A, Abdelrahman SM, Ragab S, Farouk H. Fetuin-A and Ghrelin Levels in Children with End Stage Renal Disease and the Effect of a Single Hemodialysis Session on Them. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:391-6.
33. Shouman MG, Ismail NA, Badr A, Abdelrahman SM, Ragab S, Farouk H. Fetuin-A and Ghrelin Levels in Children with End Stage Renal Disease and the Effect of a Single Hemodialysis Session on Them. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:391-6.
34. Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, Akata D, Arici M, Kirazli S, et al. Association among serum fetuin-A level, coronary artery calcification, and bone mineral densitometry in maintenance hemodialysis patients. *Artif Organs* 2009;33:844-54.
35. Lin H-H, Liou H-H, Wu M-S, Huang C-C. Factors associated with serum fetuin-A concentrations after long-term use of different phosphate binders in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2016;17:33.

Hemifasyal Spazm Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Hastalık Şiddetine Etkisi

The Effect of Vitamin D on Severity of Hemifacial Spasm

 Burcu Yüksel,  Fatma Genç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hemifasyal spazm (HFS), 7. kranial sinir tarafından innerve edilen kasların kısa ya da ısrarcı, aralıklı seğirmesiyle karakterize bir hareket bozukluğudur. Bu çalışmada HFS hastalarında D vitamini düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde takip edilen 46 HFS hastası dahil edildi. Hastalar düzenli olarak botulinum toksin enjeksiyonu tedavisi almaktaydı. Demografik veriler ile kışın ölçülen D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri kaydedildi. Hastalık şiddeti 0-4 arası puanlık skortlamaya göre yapıldı. Hastalığın şiddeti ile D vitamini ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Kırk altı hemifasyal spazm hastasının yaş ortalaması 59,58±9,8 yıldır. Otuz beş hasta (%76,1) kadın, 11 hasta (%23,9) erkekti. Ortalama hastalık süresi 5,30±4,59 yıldır. Hastaların çoğunluğunda hastalık şiddeti orta ve ciddi düzeyde özür lülüğe yol açmıştı (n=18 (orta, %39,1), n=15 (ciddi, %32,6), sırasıyla). Hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,512). Hastalık şiddetine göre D vitamini düzeyleri 4 grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,291)

Sonuç: D vitamini HFS'da hastalık şiddetiyle ilişkili değil gibi görünse de daha geniş hasta grubuyla kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hemifasyal spazm, D vitamini, botulinum toksin

ABSTRACT

Objective: Hemifacial spasm (HFS) is a movement disorder of the seventh nerve which is characterised by involuntary clonic or tonic contractions of the muscles innervated by the facial nerve. In this study, we aimed to search whether there was a relationship between vitamin D status and severity of disease.

Methods: Forty-six HFS patients were included to the study, who have been followed up in University of Health Sciences Antalya Training and Research Hospital, Neurology Department Movement Disorders outpatient clinic. Patients were regularly receiving botulinum toxin injections. Demographic features and vitamin D, calcium and phosphate levels were measured in winter. Severity of disease was rated on a 0-4 scale. The relationship between vitamin D status and the severity of disease was evaluated.

Results: The mean age of the patients was 59.58±9.8 years. Thirty-five patients (76.1%) were female and 11 patients (23.9%) were male. Mean duration of disease was 5.30±4.59 years. Moderate and severe functional impairment were seen in most of the patients (n:18 (39.1%), moderate); n:15 (32.6%), severe, respectively). There was no significant difference between duration and severity of disease (p=0.512). Vitamin D levels were compared between four groups according to severity of disease scale and there was no significant difference (p=0.291).

Conclusion: Even though there was no relationship between the severity of HFS and vitamin D status, further controlled studies in a larger population were needed to enlighten this finding.

Keywords: Hemifacial spasm, vitamin D, botulinum toxin

Geliş tarihi/Received: 19.04.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 24.04.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Burcu Yüksel, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya, Türkiye

E-posta/E-mail: dr.burcuy@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0003-3976-5564

Atıf/Citation: Yüksel B, Genç F. The Effect of Vitamin D on Severity of Hemifacial Spasm. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:287-91 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190419093249>



GİRİŞ

Hemifasyal spazm (HFS), 7. kraniyal sinir tarafından innerve edilen kasların kısa ya da ısrarcı, aralıklı seğirmesiyle karakterize bir hareket bozukluğudur. Hastalığın özelliği üst ve alt fasyal kasları içeren istemsiz klonik ve/veya tonik kasılmalarıdır. Genellikle tek taraflı olmakla birlikte, <math><1\%</math> kadar iki yanlı görülen olgular da bilinmektedir. Tipik olarak yaşamın 5. ya da 6. dekadında başlar, prevalansı 9,8/100.000 olarak bilinmekte ve kadınlarda 2:1 oranında daha fazla etkilenme görülmektedir. Hastalık iyi huylu olarak algılanmasına rağmen, hastalarda utanma, sosyal geri çekilme, yaşam kalitesinde etkilenme ve damgalanmaya yol açabilmesinin yanı sıra istemsiz bir şekilde gözün kapanmasıyla fonksiyonel olarak körlüğe de yol açabilmektedir. Primer HFS'nin en sık nedeni, posterior fossada fasyal siniri ponstan çıkış yerinde baskılayan ektatik veya aberran bir damarın lokal demyelinizasyona yol açması olarak rapor edilmiştir. Hastalar ayrıntılı olarak muayene edilmeli ve sekonder nedenler dışlanmalıdır. Tedavide güncel yaklaşım üç ayda bir, seğiren kaslara uygulanan botulinum toksin (BoNT) uygulamasıdır (1,2).

D vitamini 2 prohormon halinde bulunan yağda çözünen bir vitamindir. D2 vitamini (ergokalsiferol) besinlerden alınır ve D3 vitamini (kolekalsiferol) ultraviyole ışığa maruz kalındığında deride oluşan formdur (3). Yimi beş-hidroksi D vitamini [25 (OH) D vitamini], vücuttaki D vitamini düzeyini gösteren en iyi göstergedir. D vitaminin ana fonksiyonu kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) homeostazisi ve kemik metabolizmasını düzenlemektir (4). Ancak, D vitamininin kemik metabolizması harici hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonunda da görev aldığı saptanmış (5) olup nöroprotektif etkileri de olduğu düşünülmektedir (6). Buradan yola çıkarak, bu çalışmada HFS hastalarında D vitamini düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde takip edilen 46 HFS hastası dahil edildi. Hastalar düzenli olarak BoNT enjeksiyonu tedavisi almaktaydı. Demografik veriler ile D vitamini, Ca ve P düzeyleri kaydedildi. Hastalık şiddeti 0-4 arası skorlamaya puanlık skorlamaya göre yapıldı (0= normal, 1= hafif özürllülük, 2= orta özürllülük, fonksiyonel bozukluk yok, 3= orta özürllülük, fonksiyonel bozukluk var, 4= ciddi

özürllülük) (7). D vitamini düzeyleri eksiklik (<math><20\text{ ng/mL}</math>), yetersizlik (21-29 ng/mL) ve yeterli (30-100 ng/mL) olarak gruplandırıldı (8). Hastaların D vitamini düzeylerine, bahar ve yaz aylarında Antalya ilinde (Antalya enlem: 36,8°) hastadan hastaya güneşlenme miktarı değişebileceğinden kış aylarında bakıldı. Hastalığın şiddeti ile D vitamini ilişkisi değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik yapıldı. Özet istatistikleri ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. $P<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 2019-034 no ile etik kurul onayı ve katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v21 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Kırk altı HFS hastasının yaş ortalaması $59,58\pm 9,8$ yıldır. Otuz beş hasta (%76,1) kadın, 11 hasta (%23,9) erkekti. Ortalama hastalık süresi $5,30\pm 4,59$ yıldır. Yirmi altı hastada (%56,5) hastalık süresi 1-5 yıl arasında, 20 hastada (%43,5) 5 yılın üzerindeydi. Taraf olarak bakıldığında, 25 hastada (%54,3) sol, 21 hastada (%45,7) sağ tarafta etkilenim gözlenmekteydi. Hastaların çoğunluğunda hastalık şiddeti orta ve ciddi düzeyde özürllülüğe yol açmıştı (n=18 (orta,

Tablo 1: Hemifasyal spazm hastalarının demografik özellikleri

Demografik veriler	n=46
Kadın n (%)	35 (76,1)
Erkek n (%)	11 (23,9)
Yaş ortalaması (ort \pm SS), yıl	59,58 \pm 9,8
Taraf	
Sol n (%)	25 (54,3)
Sağ n (%)	21 (45,7)
Ortalama hastalık süresi (ort \pm SS), yıl	5,30 \pm 4,59
1-5 yıl (ort \pm SS)	26 (56,5)
5 yıldan fazla (ort \pm SS)	20 (43,5)
Hastalık şiddeti, n (%)	
0 (normal)	
1 (hafif özürllülük)	5 (10,9)
2 (orta özürllülük, fonksiyonel bozukluk yok)	8 (17,4)
3 (orta özürllülük, fonksiyonel bozukluk var)	18 (39,1)
4 (ciddi özürllülük)	15 (32,6)
SS: Standart sapma, ort.: Ortalama	

%39,1), n=15 (ciddi, %32,6), sırasıyla) (Tablo 1). D vitamini seviyelerinin ortalaması $16,27 \pm 7,87 \mu\text{g/L}$, ortalama Ca düzeyi $9,52 \pm 0,54 \text{ mmol/L}$ ve ortalama p düzeyi $3,16 \pm 0,58 \text{ mmol/L}$ 'ydi. Hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,512$). Hastalık şiddetine göre D vitamini düzeyleri 4 grup arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,291$) (Tablo 2). Cinsiyete göre hastalık şiddeti ve D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (E, $p=0,945$, K, $p=0,077$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada hastalık şiddeti ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde daha önce tik bozukluğu olan Çinli çocuklarda serumda 25 (OH) D vitamini seviyelerine bakılmış ve hastalığın şiddetiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Hastalarda kontrol grubuna göre 25 (OH) D vitamini seviyelerinde anlamlı düşüklük ve hastalık şiddetiyle negatif korelasyon saptanmıştır (9). Yine hareket bozukluklarından Parkinson hastalığında (PH) yapılan bir meta-analizde D vitamini eksikliğinin PH'nin şiddetiyle korele olduğu ve PH gelişiminde artan riskle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (10). D vitamininin aktif formu

vücudumuz için normal fizyolojik fonksiyondan sorumludur. Bu aktifleşmeden sorumlu olan enzim 25 (OH)D vitamini 1,25 (OH)₂D₃'e çeviren böbrekteki 1 α -hidroksilaz enzimidir. D vitamini reseptörleri (VDR) bazı özel VDR genlerinin kontrolü altındadır. VDR olmayan farelerde yapılan çalışmalarda motor fonksiyonlarda belirgin bozulma dikkati çekmiştir (11). 1 α -hidroksilaz ve VDR'nin insan beyinde özellikle substansia nigra ve hipotalamusta eksprese olduğu saptanmıştır (12). Bir hayvan çalışmasında D vitaminin tirozin hidroksilaz pozitif hücreleri arttırdığı ve PH semptomlarını kötüleştiren enflamatuvar cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Ayrıca VDR genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin PH'lerindeki D vitamini seviyelerinde etkisi olduğu saptanmıştır. Bunun yanında D vitamininin nöroprotektif etkileri olan bazı nörotrofik faktörlerin (sinir büyüme faktörü, nörotrofinler ve glial hücre çizgisi türevli nörotrofik faktör) salınımında önemli bir role sahip olduğu da bilinmektedir (14,15). D vitamini, bu nörotrofik faktörleri artırarak indirekt olarak dopaminerjik devreleri yeniden yapılandırır. Yağda eriyen bir vitamin olduğundan kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçer ve fizyolojik etkilerini gösterir. PH'lerinin nöronlarında α -sinüklein agregatları oluşmaktadır ve D vitamini analoglarının α -sinüklein agregatlarını downregüle edebildiği gösterilmiştir. Sonuçta halen patogenez tam olarak anlaşılamamıştır (16,17). HFS'deki mekanizma ise fasiyal sinirde ponstan çıkış yolunda ektatik veya aberran damarın basısına bağlı olarak lokal demyelinizasyon gelişmesidir. Bu basının HFS'ye yol açmasını sağlayan birkaç teori öne sürülmüştür. Birincisi periferik teori; komşu nöronlar arasında oluşan impulsların efaptik transmisyonu sonucu anormal ateşlenmeye yol açması, ikincisi ise santral teori; sinirin periferik lezyonlarından irritatif geribildirim sonucu fasiyal motor nükleusun hipereksitabilitesi sonucunda hemifasiyal spazmın oluşabileceği düşünülmektedir. Miyelinizasyon, efaptik transmisyonun doğal bir inhibitörüdür ve lokal kompresyon nedeniyle oluşan demiyelinizasyon hemifasiyal spazma yol açar. Böylece, vasküler anormalliklere ek olarak, fasiyal sinirin demiyelinizasyonu ve buna bağlı immünolojik faktörler spazm ile ilişkilidir (1). Multipl skleroz (MS) gibi santral sinir sisteminin kronik enflamatuvar demyelinizan hastalığında yapılan birçok çalışmada da D vitamini eksikliğinin özüllülükle ilişkili olduğu saptanmıştır (18,19). D vitamini eksikliği ile MS ve özüllülük arasındaki ilişkinin enflamatuvar mekanizmalarla açıklanabileceği öngörülmektedir. D vitamininin nörotrofik faktörleri arttırarak nöroproteksiyona yol açması

Tablo 2: Hastalık şiddetine ve cinsiyete göre D vitamin düzeyleri

Vitamin D, $\mu\text{g/L}$	$16,27 \pm 7,87$	
Kalsiyum, mmol/L	$9,52 \pm 0,54$	
Fosfor, mmol/L	$3,16 \pm 0,58$	
Hastalık şiddetine göre Vitamin D, $\mu\text{g/L}$		
Şiddet 1	$11,63 \pm 6,24$	
Şiddet 2	$16,54 \pm 9,14$	
Şiddet 3	$18,60 \pm 8,13$	
Şiddet 4	$14,88 \pm 7,02$	0,291
Cinsiyete göre Vitamin D, $\mu\text{g/L}$		
Erkek		
Şiddet 1	$17,75 \pm 2,89$	
Şiddet 2	17,70	
Şiddet 3	$16,13 \pm 9,49$	
Şiddet 4	$19,22 \pm 6,35$	0,945
Kadın		
Şiddet 1	$7,55 \pm 3,35$	
Şiddet 2	$16,37 \pm 9,86$	
Şiddet 3	$19,10 \pm 8,11$	
Şiddet 4	$12,71 \pm 6,57$	0,077

sonucunda da D vitamini eksikliğinin nöroprotektif büyüme faktörlerini azaltarak özürllülük artışına yol açabileceği düşünülmektedir (20,21).

Buradan yola çıkarak bizim hipotezimiz çalışmamızda D vitamini eksikliği olan hastalarda hastalık şiddetinde artış olup olmadığını saptamaktır. Literatürde HFS hastalarında benzer bir çalışmaya rastlamadık ancak biz bu ilişkiyi çalışmamızda gösteremedik. Bunun birkaç sebebi olabilir. Biz hastaları primer ve sekonder HFS olarak ayırmadık. Fasiyal sinirin vasküler kompresyonunun interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin çeşitliliğinde bir artışa neden olduğu ve kranial sinirlerden ektoptik impulslar üretmek için sinyal yollarında önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (22). Vasküler kompresyon oranlarındaki değişiklikler ve buna bağlı sinirdeki fokal demyelinizasyon ve IL-6 oranları hastalar arasında farklı olabilir. Bu da mevcut D vitamini düzeyine göre farklı BoNT tedavi yanıtını ve farklı derecedeki hastalık şiddetini açıklayabilir. Ayrıca hastalarda hastalığın baskın olarak üst yüz yarısından başlangıç göstermesi veya üst ve alt eş zamanlı başlangıç (1) da sorgulanmamıştır. Bu da tedaviye direnci veya hastalık şiddetini belirleyen bir faktör olabilir. Hastaların BoNT tedavisine başlama zamanları ve kaç yıldır BoNT tedavisi uygulandığı da sorgulanmamıştır. Yapılan çalışmalarda uzun yıllar boyunca düzenli tekrarlanan enjeksiyonlarla tutarlı bir yanıt saptanmış olup bizim hastalarımızın kaç yıldır ve kaçınıcı kez uygulandığı ve tedavide aksatma olup olmadığı sorgulanmamıştır. Primer ve sekonder HFS ayırımı yapılan bir çalışmada, sekonder HFS'de spazm şiddetinin daha hafif olduğu saptanmıştır. Her iki grubun da BoNT uygulamalarına iyi cevap verdiği ancak yan etkilerin sekonder HFS'de daha fazla olmasından kaynaklı daha az dozlarda BoNT uygulanmasının gerekliliği bildirilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde sol tarafın tutulumu sağdan biraz daha fazla görülmüştür. Bu sol taraftaki baskınlık vertebrobasiler arteriyel sistemin sol tarafındaki vasküler anomalilerin prevalansının yüksek olmasına atfedilmiştir (23).

Türkiye'de 2019'da yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinin prevalansı %75 olarak saptanmıştır. Yaz aylarında kış aylarına göre D vitamini oranlarının arttığı gözlenmiştir (24). Biz bu çalışmayı Türkiye'nin Akdeniz bölgesinde olan Antalya ilinde (enlem: 36,8°N) yürüttük. Bu bölge bilindiği gibi daha fazla güneş ışığına maruz kalınan ve daha ılıman bir bölgedir. Bahar ve yaz aylarında bireyler değişik derecelerde güneş ışığına maruz kalabilirler.

Bu nedenle standardizasyonu sağlamak için D vitamini düzeylerine kış aylarında bakmayı tercih ettik.

SONUÇ

Sonuç olarak, biz sadece D vitamininin hastalık şiddetiyle ilişkisine baktık. D vitamini HFS'de hastalık şiddetiyle ilişkili değil gibi görünse de daha geniş hasta grubuyla bahsettiğimiz kıtlılıkların giderildiği kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 2019-034 no ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.Y., Dizayn: B.Y., Veri Toplama veya İşleme: F.G., Analiz veya Yorumlama: F.G., Literatür Arama: F.G., Yazan: B.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. *J Neurol Sci* 2015;153:27-31.
2. Abbruzzese G, Berardelli A, Defazio G. Hemifacial spasm. *Handb Clin Neurol* 2011;100:675-80.
3. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:297-300.
4. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrage S, et al. Vitamin D: An evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009;22:698-706.
5. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev* 2008; 66:116-24.
6. Calvello R, Cianciulli A, Nicolardi G, De Nuccio F, Giannotti L, Salvatore R, et al. Vitamin D Treatment Attenuates Neuroinflammation and Dopaminergic Neurodegeneration in an Animal Model of Parkinson's Disease, Shifting M1 to M2 Microglia Responses. *J Neuroimmune Pharmacol* 2017;12:327-39.
7. Tan EK, Fook-Chong S, Lum SY, Thumboo J. Validation of a short disease specific quality of life scale for hemifacial spasm: correlation with SF-36. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1707-10.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin

- D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
9. Li HH, Shan L, Wang B, Du L, Xu ZD, Jia FY. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and tic severity in Chinese children with tic disorders. *Psychiatry Res* 2018;267:80-4.
 10. Luo X, Ou R, Dutta R, Tian Y, Xiong H, Shang H. Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* 2018;9:909.
 11. Vinh Quoc Luong K, Thi Hoang Nguyen L. Vitamin D and Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2012;90:2227-36.
 12. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;29:21-30.
 13. Peterson AL. A review of vitamin D and Parkinson's disease. *Maturitas* 2014;78:40-4.
 14. Tanaka K, Miyake Y, Fukushima W, Kiyohara C, Sasaki S, Tsuboi Y, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, smoking, and risk of sporadic Parkinson's disease in Japan. *Neurosci Lett* 2017; 643:97-102.
 15. Gatto NM, Sinsheimer JS, Cockburn M, Escobedo LA, Bordelon Y, Ritz B. Vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in a population with high ultraviolet radiation exposure. *J Neurol Sci* 2015;352:88-93.
 16. Airavaara M, Voutilainen MH, Wang Y, Hoffer B. Neurorestoration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:S143-6.
 17. Rcom-H'cheo-Gauthier AN, Meedeniya AC, Pountney DL. Calcipotriol inhibits alpha-synuclein aggregation in SH-SY5Y neuroblastoma cells by a Calbindin-D28k-dependent mechanism. *J Neurochem* 2017;141:263-74.
 18. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitaminD metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1220-4.
 19. Thouvenot E, Orsini M, Daures JP, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2015;22:564-9.
 20. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells, *Brain Res Mol Brain Res* 1994;24:70-6.
 21. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:100-5.
 22. Liu MX, Zhong J, Xia L, Dou NN, Li ST. A correlative analysis between inflammatory cytokines and trigeminal neuralgia or hemifacial spasm. *Neurol Res* 2019;41:335-40.
 23. Pandey S, Jain S. Clinical features and response to botulinum toxin in primary and secondary hemifacial spasm. *Neurol India* 2018;66:1036-42.
 24. Sezgin G, Ozturk G, Turkal R, Caykara B. Vitamin D Levels of Outpatients Admitted to a University Hospital in the Marmara Region of Turkey Over 3 Years. *J Med Biochem* 2019;38:181-7.

Özel Bir Hastanede Gram-negatif Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria Isolates in a Private Hospital

 Aslıhan Demirel

Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hastane kaynaklı enfeksiyonlara sebep olan dirençli gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek artan bir sorun haline gelmektedir. Bu bakterilerde gelişen karbapenem direnci nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlanmakta, hastanede kalış süresi uzamakta ve mortalite artmaktadır. Bu durum tigesiklin ve kolistin gibi seçeneklerin tedaviye eklenmesine gerektirmektedir. Bu çalışmanın amacı, özel bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen, Gram-negatif bakterilerin sıklığı ve duyarlılıklarının saptanması ile hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymaktır.

Yöntemler: Bu çalışmada, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi'nde Şubat 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 1109 gram-negatif bakteri incelendi. Örneklerde üreyen bakteriler konvansiyonel yöntemler, Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda tanımlanmıştır. Duyarlılık testleri Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile yapıldı, EUCAST kriterlerine göre yorumlandı. Veriler retrospektif olarak alınarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen örneklerin en sık kan ve idrar örnekleri olmuştur. Tanımlanan bakteri türlerin türü ve duyarlılığına bakınca *Escherichia coli* (%50,9) için en etkili antibiyotikler meropenem (%99,6), imipenem (%99,2), fosfomisin (%98,5), amikasin (%96,7), kolistin (%98,3), tigesiklin (%96,7) idi. *Klebsiella spp.* için en etkili antibiyotikler amikasin (%95,2) ve meropenem (%92,6), imipenem (%92), kolistin (%95,8), tigesiklin (%96,7) idi. *Proteus spp.* için en etkili antibiyotikler, meropenem (%95,7), piperasilin/tazobaktam (%95,7) ve fosfomisin (%91,2) saptanmıştır. Tigesiklin duyarlılığı ise %15,4 olarak saptanmıştır. *Enterobacter spp.* için en etkili antibiyotikler imipenem (%100), amikasin (%100) ve siprofloksasin (%93,1) iken. *Pseudomonas aeruginosa* için en etkili antibiyotikler amikasin (%80,3), siprofloksasin (%77,4), kolistin (%94,7) saptanmıştır.

Sonuç: Her merkez kendi klinik örneklerinden izole edilen gram-negatif bakteri dağılımını, direnç paternini ve yıllara göre değişimini bilmelidir. Hastane enfeksiyonları ve antibiyotik direncini önlemek için her hastanenin uyguladığı, enfeksiyon kontrol komitesinin sorumluluğunda bir antibiyotik yönetim planı olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Klinik örnekler, gram-negatif bakteriler, antibiyotik duyarlılığı

ABSTRACT

Objective: Resistant gram-negative bacterial infections that cause hospital-acquired infections are becoming increasingly problematic. Due to the carbapenem resistance that develops in these bacteria, treatment options are restricted, the duration of hospitalization is longer and the mortality increases. This requires the addition of options such as tigecycline and colistin to treatment. The aim of this study is to determine the susceptibility of gram-negative bacteria isolated from various clinical specimens in a private hospital and to determine the appropriate antibiotics in patients.

Methods: In our study, 1109 bacterial strains which were produced in various clinical samples were examined in Private Kadıköy Florence Nightingale Hospital between February 2018 and February 2019. Bacteria in the samples are defined in accordance with the recommendations of the manufacturer of the conventional methods, Vitec 2 (Biomeriux, France) automated system. Sensitivity tests were performed by Vitec 2 (Biomeriux, France) automated system and interpreted according to EUCAST criteria. The data were retrospectively evaluated.

Results: The most common samples of the study were blood and urine. The most effective antibiotics for *Escherichia coli* (50.9%), based on the type and sensibility of the identified bacterides, were meropenem (99.6%), imipenem (99.2%), fosfomycin (98.5%), amikacin (96.7%), colistin (98.3%), tigecycline (96.7%). *Klebsiella spp.* the most effective antibiotics were amikacin (95.2%) and meropenem (92.6%), imipenem (92%), colistin (95.8%) and tigecycline (96.7%). The most effective antibiotics for *Proteus spp.* were meropenem (95.7%), piperacilin/tazobactam (95.7%) and phosphomycin (91.2%). The sensitivity of tigecycline was found to be 15.4%. The most effective antibiotics for *Enterobacter spp.* were imipenem (100%), amikacin (100%) and ciprofloxacin (93.1%). The most effective antibiotics for *Pseudomonas aeruginosa* were amikacin (80.3%), ciprofloxacin (77.4%), colistin (94.7%) was determined.

Conclusion: Each center is supposed to know the distribution of gram-negative bacteria, resistance patterns and changes in years, isolated from their own clinical samples. In order to prevent hospital infections and antibiotics, there must be an antibiotic management plan under the responsibility of the infection control committee that is applied by the hospital.

Keywords: Clinical samples, gram-negative bacteria, antibiotic susceptibility

Geliş tarihi/Received: 18.04.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 09.05.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan Demirel, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 469 11 13 **E-posta/E-mail:** demirelaslihan@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6309-1809

Atıf/Citation: Demirel A. Özel Bir Hastanede gram-negatif Bakteri İzolatlarında Antibiyotik Direncinin Değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:292-8 <https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190418092629>



GİRİŞ

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara sebep olan gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek daha büyük bir sorun haline gelmektedir. Sorun oluşturan mikroorganizmlardan en sık karşımıza çıkan çok ilaca dirençli gram-negatif basillerdir. Hastane kaynaklı enfeksiyonları önlemek için mikroorganizmayı saptamak, antibiyotik direncini bilmek bu etkenlerle mücadelede önemlidir. İzolasyon önlemleri, yeni antibiyotiklerin kullanıma girmesi, antibakteriyel profilaksi önlemleri hastane enfeksiyonlarının önlemede tam olarak başarılı olmamıştır. Aksine gram-negatif bakterilerde gelişen yeni direnç mekanizmaları ile gram-negatif bakteri enfeksiyonları giderek mücadelesi daha zorlu bir hal almıştır (1,2). Gram-negatif bakterilerde gelişen çoklu ilaç direnci sebebiyle son zamanlarda tedavisi imkansız enfeksiyonlar gelişebilmektedir (3). Beta laktam antibiyotiklerin çoğu, kinolonlar, aminoglikozidler, trimetoprim-sulfometaksozol gram-negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Üçüncü kuşak antibiyotiklerin profilaksi ve ampirik tedavide sık kullanımları, kısıtlı antibiyotik uygulamaları içine dahil edilmemesi nedeniyle bu gruptaki antibiyotiklere direnç oranı artmıştır (4-6). Karbapenemler gram negatif basillere en etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Ancak gram-negatiflerde gelişen karbapenem direnci nedeniyle tedavi seçenekleri kısıtlanmakta, hastanede kalış süresinin uzamakta ve mortalite artmaktadır (7,8). Bu durum tigesiklin ve kolistin gibi seçeneklerin tedaviye eklenmesine gerektirmektedir (9).

Özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon etkeni olan gram negatif bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç oranlarının düzenli takibi ampirik tedavide yol gösterici olacaktır. Artan antimikrobiyal direnç tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Buna bağlı olarak mortalite, morbidite ve tedavi maliyetindeki artış her geçen gün daha da artmaktadır (10). Antibiyotik duyarlılık sonuçları bölgesel olarak değiştiği gibi, hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin değişik birimleri arasında da farklılıklar göstermektedir (11). Bu çalışmanın amacı, özel bir hastanede çeşitli klinik örneklerden izole edilen, gram negatif bakterilerin sıklığı ve duyarlılıklarının saptanması ile hastalarda uygun antibiyotik seçiminde yol gösterici verileri ortaya koymaktır.

YÖNTEM

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Bu çalışmada, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi'nde Şubat 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında çeşitli kliniklere başvuran hastalardan enfeksiyon şüphesi ile alınan kültür örneklerden izole edilen bakterilerin dağılımı ve duyarlılıkları incelendi.

Bakterilerin İzolasyonu ve Tanımlanması

Çalışmamıza hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına çeşitli kliniklerden gelen örneklerde üreyen 1109 bakteri türü dahil edildi. Örnekler laboratuvara geldikten sonra %5 koyun kanlı jeloz ve eozin metilen mavisi agar (Salubris, Türkiye) besiyerlerine ekimleri yapıldı. Yirmi dört saat inkübasyondan sonra kültürler değerlendirildi. Üreme olan saf koloni tespit edilen plaklardaki bakteriler konvansiyonel yöntemler, Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak tanımlanmıştır.

Duyarlılık Testleri

Besiyerinden izole edilen saf bakteri kültürleri Vitec 2 (Biomeriux, Fransa) otomatize sistem ile firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak tanımlanmıştır. Duyarlılık sonuçları

Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Komitesi kriterlerine göre yorumlandı (12).

Verilerin Toplanması

Veriler retrospektif olarak alınarak değerlendirilmiştir. 16.01.2018 tarihinde Florance Nightenagale Hastanesi'nden alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada, Şubat 2018 ile Şubat 2019 tarihleri arasında, Özel Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na, poliklinik ve yatan hastalardan gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen gram-negatif bakteriler ve bunların çeşitli antibiyotiklere olan duyarlılıkları retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen örneklerin en sık kan ve idrar örnekleri olmuştur. Diğer örneklerin dağılımı Tablo 1'de verildi.

Çalışmamıza dahil edilen 1109 bakterilerin dağılımı *Escherichia coli* (*E. coli*) (%50,9), *Klebsiella* spp. (%14,2) *Proteus* spp. *Enterobacter* spp. olmak üzere dört farklı

Enterobacteriaceae türü ve *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (%4,6) olarak tanımlanmıştır.

E. coli için en duyarlı antibiyotikler meropenem (%99,6), imipenem %99,2, fosfomisin (%98,5), amikasin (%96,7), kolistin (%98,3), tigesiklin (%96,7) dir. En dirençli antibiyotikler ise ampisilin (%42,4) ve sefuroksim (%66,2) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

Klebsiella spp. için en duyarlı antibiyotikler amikasin (%95,2) ve meropenem (%92,6) , imipenem (%92), kolistin (%95,8), tigesiklin (%96,7) dir. En dirençli antibiyotikler ise sefuroksim aksetil (%60,1), seftazidim (%61,4) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

Proteus spp. için en duyarlı antibiyotikler, meropenem (%95,7), piperasilin tazobaktam (%95,7) ve fosfomisin

(%91,2), en dirençli antibiyotikler ise ampisilin (%58,1), trimetoprim/sulfametoksazol (%55,3), imipenem (%50) ve tigesiklin (%15) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

Enterobacter spp. için en duyarlı antibiyotikler imipenem (%100), amikasin (%100) ve siprofloksasin (%93,1) iken, en dirençli antibiyotikler trimetoprim/ sulfametoksazol (%55,3), imipenem (%50), tigesiklin (%57,1) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

P. aeruginosa için en duyarlı antibiyotikler amikasin (%80,3), siprofloksasin (%77,4), kolistin (%94,7) olup, en dirençli antibiyotikler ise piperasilin/tazobaktam (%54,8) olarak saptanmıştır. Etkenin diğer antibakteriyellere ait duyarlılık dağılımı Tablo 2'de verildi.

TARTIŞMA

Antibiyotik direncinin gram-negatif bakteriler arasında yıllar içinde artması neden oldukları enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. Bu sebeple her merkez kendi surveyansını yapmalı ve antibiyotik duyarlılıklarını tespit etmelidir. Bu durum ampirik tedavi seçimi için çok önemlidir (1-4). Toplum ve hastane kökenli enfeksiyonların en başında gelen gram negatif etkenlerden *E. coli*'nin neden olduğu enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılan betalaktam antibiyotik duyarlılığı gittikçe azalmaktadır. Çalışmamızda izole edilen *E. coli* izolatlarının ampisilin duyarlılığı (%42,4) ve ikinci kuşak sefalosporin duyarlılığı (%66,2) oldukça azalmış olduğunu gördük. Meropenem (%99,6) ve amikasin (%96,7) duyarlılığının yüksek

Tablo 1: Gram-negatif bakterilerin izole edildiği klinik materyallerin dağılımı

Materyal cinsi	n	%
İdrar	1067	71,9
Kan	124	8,4
Endotrakeal aspirat	81	5,5
Yara akıntısı	47	3,2
Balgam	34	2,3
Dışkı	31	2,1
Vajinal akıntı	20	1,3
Nazal sürüntü	16	1,1
Rektal sürüntü	15	1,0
Total	1484	100,0

Tablo 2: Gram-negatif bakteriler ve duyarlılık oranlarının dağılımı

Mikroorganizmalar	n	Ampisilin	Piperasilin / Tazobaktam	Sefuroksim aksetil	Sefoksitin	Seftazidim	Seftriakson	Meropenem	imipenem	Gentamisin	Amikasin	Siprofloksasin	Trimetoprim / Sulfametoksazol	Nitrofurantoin	Fosfomisin	Kolistin	Tigesiklin
<i>Enterobacteriaceae</i>	1109																
<i>Escherichia coli</i>	755	42,4	83,8	66,2	90,5	72,1	70,3	99,6	99,2	87,2	96,7	74,7	65,4	97,9	98,5	98,3	96,7
<i>Klebsiella</i> spp.	210	-	65,7	60,1	81,3	61,4	62,1	92,6	92,0	83,2	95,2	72,0	69,1	81,8	79,2	95,8	66,7
<i>Proteus</i> spp.	47	58,1	95,7	79,1	88,4	76,6	74,4	95,7	50,0	74,5	87,2	68,1	55,3	-	91,2	-	15,4
<i>Enterobacter</i> spp.	29	56	72,4	62,4	78,4	72,4	69,0	96,6	100	96,6	100	93,1	86,2	100	68,2	85,7	57,1
Non-fermenterler																	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	68	-	54,8	-	-	75,8	-	76,7	73,1	79,0	80,3	77,4	-	-	-	94,7	-

olduğunu dolayısı ile bu seçenekleri hastanede yatan hastalar için halen önemli bir seçenek olduğunu düşündük. Siprofloksasin (%74,7) ve trimetoprim/ sulfametoksazolün (%65,4) duyarlılığının azalması da tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Buna karşılık fosfomisin (%98,5) ve nitrofurantoin duyarlılığının (%97) yüksek olması komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde iyi bir seçenek olarak bulunmaktadır. Şimdilik hastanemizde *E. coli* izolatları için alternatif bir tedavi seçeneği için tigesiklin ve kolistin duyarlılığının önemi gündem gelmese de ileride alternatif olması açısından baktığımızda çalışmamızda bu izolatlara karşı kolistin (%98,3) ve tigesiklin (%96,7) duyarlılığının da oldukça yüksek olduğu görüldü. Gönüllü ve ark.'nın (13) hem toplum hem de hastane kökenli *E. coli* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirildiği çalışmada amoksisilin-klavulanik aside %13, sefotaksime %16, siprofloksasine %37, oranında direnç saptanırken, imipenem direnç tespit edilmemiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada amikasin ve imipenem %3, seftriaksona %10, siprofloksasine %17 oranında direnç saptanmıştır (14). Bizim çalışmamız da hastane ve toplum kökenli örneklerin alındığı bir çalışma olduğundan *E. coli*'nin antimikrobiyal duyarlılık paterni ülkemiz verileriyle uyumludur. Ülkemizde farklı zaman dilimlerinde *E. coli*'nin tigesiklin ve kolistin duyarlılığıyla ilgili yapılan çalışmalarda direnç saptanmayan veya %3-16 oranında saptanan duyarlılık bildiren çalışmalar olmuştur (15-17). Buna göre laboratuvarımızda saptadığımız *E. coli* suşlarının, tigesiklin ve kolistin duyarlılığı literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatları için sefuroksim aksetil (%60,1) ve seftazidim (%74,4), kinolonlar (%61,4) ve trimetoprim/sulfametoksazol (%69,1) duyarlılıklarında azalma olduğu saptandı. Ancak amikasin (%95,2) ve meropenem (%92,6) duyarlılığında önemli bir azalma olmadığı görüldü. Özellikle komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarında iyi bir tedavi seçeneği olan nitrofurantoin (%81,8) ve fosfamisin (%79,2) duyarlılığı iyi idi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalara bakıldığında toplum kökeni ve hastane kökenli *Klebsiella* izolatlarında duyarlılık, siprofloksasine %65-76, amikasine %66-94, üçüncü kuşak sefalosporinlere duyarlılık %56-75 saptanırken, karbapenemlere direnç saptanmamıştır (18-21). Hastanemiz verileri *Klebsiella* spp. izolatları için Türkiye verileri ile uyumlu bulunmuştur. Ancak ülkemiz dışından yapılan diğer çalışmalarda bizim çalışmamızın aksine giderek artan karbapenem direnci nedeniyle tedavi

seçeneklerinin kısıtlandığı belirtilmektedir. Bu durumda tigesiklin ve kolistin tedavide önemli hale gelmektedir (22). Çalışmamızda *Klebsiella* spp. izolatlarında kolistin (%95,8) ve tigesiklin (%96,7) duyarlılığını yüksek saptadık. Bazı çalışmalarda zamana ve merkezlere bağlı olmakla birlikte *Klebsiella* spp.'nin kolistin duyarlılıkları giderek azaldığı, %97'den %74,4'e düştüğü vurgulanmaktadır (23,24). Bizim izolatlarımızda karbapenem direncinin neredeyse hiç olmamasını, hastane enfeksiyon önlemlerine dikkat edilmesi, hastanemizin antibiyotik politikasının başarıyla uygulanması, onkoloji gibi özel bir hasta grubunun olmayışına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Özellikle idrar yolu enfeksiyonları ve yara kültürlerinden izole edilen *Proteus* spp. izolatları için çalışmamızda ampisilin (%58,1) ve trimetoprim/ sulfametoksazol (%55,3) için duyarlı izolatların yarı yarıya azaldığını bulduk. Sefalosporinlerin duyarlılığını %70'in üzerinde olduğunu gördük. İlginç olarak imipenem (%50) duyarlılığını meropenem (%95,7) duyarlılığında göre yarı yarıya daha az olduğunu saptadık. Ancak, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunda kullanılabilir fosfomisinin (%91,2) duyarlılığının yüksek olması iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Piperasilin/tazobaktam (%95,7) duyarlılığı yüksek saptandı. *Proteus* spp. için kinolonların duyarlılığı (%68,1) düşüktü ancak, komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunda kullanılabilir fosfomisinin (%91,2) duyarlılığının yüksek olması iyi bir alternatif olabileceğini düşündürmüştür. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda *Proteus* kökenlerinde kinolon duyarlılığının %90'nın üzerinde olması bakterinin kinolonlara karşı direncinin yıllar içinde belirgin arttığının göstergesidir. (25) Tigesiklin *Proteus mirabilis* dahil çoğu *Proteus* suşlarına etki etmez (22,26). Kolistin ise *P. mirabilis* için doğal dirençlidir (27). Çalışmamıza göre *Proteus* suşlarının tedavisinde kullanılan seçeneklerin oldukça azaldığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda *Enterobacter* spp. izolatlarında imipenem (%100), amikasin (%100), ciprofloksasin duyarlılığı (%93,1) olarak yüksek saptanmıştır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada *Enterobacter* spp. suşlarının amikasin ve siprofloksasin duyarlılığı %97, imipenem duyarlılığı ise %90 olarak çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (19). Söz konusu çalışmanın yılı oldukça eski olmasına rağmen bakterinin bu antibiyotiklere direnç geliştirmediği görülmektedir. 2018 yılında Avustralya'da yapılan sepsis programında siprofloksasin ve gentamisin direnci <%10

direnci, meropenem direnci ise %3,1 olarak bildirilmiştir (28). Bu sonuç çalışmamızla uyumludur. Bizim çalışmamızda kolistin duyarlılığı (%85,7) yüksek iken, tigesiklin duyarlılığı (%57,1) düşük olarak saptandı. Dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında tercih edilen kolistin veya tigesikline *Enterobacter* spp. enfeksiyonlarında çok ihtiyaç olmayacağı görülmektedir.

Özellikle nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *P. aeruginosa* için piperasilin-tazobaktam duyarlılığı %54,8, siprofloksasin %77,4, imipenem %73,1, meropenem %76,7, amikasin %80,3 olarak saptadık. Ülkemizde yapılmış 10 yıllık verinin toplandığı bir metaanalizde *P. aeruginosa* duyarlılığı piperasilin-tazobaktam %66,1, siprofloksasin %69,3, imipenem %72, meropenem %69,9, amikasin %82,2 olarak bildirilmiş olup bizim verilerimizle belirgin olarak uyumludur (29). Çokilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenemaz üreten gram negatif bakterilerin artışı eski bir antibiyotik olan kolistin kullanımını yeniden gündeme getirmiştir (30,31). Kolistin bakterisidal etkilidir (32). En önemli yan etkisi nörotoksisite ve nefrotoksisitedir (31,32). Çalışmamızda *P. aeruginosa* için kolistin (%94,1) en duyarlı antibakteriyel olarak saptadık. Acar ve ark.'nın (29) yaptığı metaanalizde kolistin duyarlılığı %97,8 olarak verilmiştir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda kolistin duyarlılığında azalma saptansa da kolistin pseudomonaslara etkili antibakteriyel olarak belirtilmektedir (15,33). Kolistin dışında tüm antibiyotiklere dirençli olan *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde monoterapi yerine kombine tedavi tercih edilmelidir. Yapılan çalışmalarda kolistin gram-negatif bakterilere karşı karbapenemler, seftazidim ve rifampisinle sinerji oluşturduğu gösterilmiştir (33-36). Kolistin monoterapi sonucunda kolistine dirençli bakterilerin çoğalabildiğini ve direnç gelişiminin olabildiği gösterilmiştir (37). Bu nedenle kolistin tedavisi kolistine duyarlı olan panresistan suşların etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde tercih edilmeli, bunun dışında daha etkili olduğu saptanan karbapenem ya da beta-laktam grubu antibiyotikler tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır. Tedavi seçeneği olarak kullanılacak tek antibiyotiğin kolistin olması durumunda da monoterapiden kaçınılmalıdır (38).

Yukardaki veriler ışığında çoklu direnç mekanizmasına sahip *P. aeruginosa* izolatlarının neden olduğu enfeksiyonların ampirik tedavisinde karbapenem ve aminoglikozitlerin yanında intravenöz ve inhaler olarak kullanılan kolistin

tedavide kombine kullanılmaktadır. *Enterobacter* türlerinde karbapenemler ve aminoglikozitler halen iyi bir alternatif olduğunu düşündürmüştür. Kolitin ve tigesiklin kullanımı diğer antibakteriyellere dirençli *Klebsiella* spp. türlerinde alternatif olabilir. Tigesiklin ise *Proteus* spp. haric ilgili klinik kullanımda diğer duyarlı *Enterobacter* spp. suşlarında alternatif olabilir. Direnç gelişiminin yakından izlenmesi için kültür ve antibiyotik duyarlılık deneylerinin sık aralarla tekrarlanması gerekir. Bu hem daha iyi bir tedavinin uygulanmasını sağlayacak hem de bakteri direncinin seleksiyonunu azaltacak, böylece antimikrobik ilaçların uzun süre kullanılabilmesine imkan verecek bir uygulamadır (22). Uygunsuz kolistin kullanımı, heterorezistans gelişimine ve klinik başarısızlığa neden olabileceği unutulmamalıdır (39,40).

gram-negatif bakterilerin etken olduğu enfeksiyon düşünüldüğünde uygun ampirik antibiyotik seçimi, o merkezde sık görülen etkenleri kapsayacak şekilde ve direnç oranları göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bu çalışmada, bölgesel olarak bazı farklılıklar olmakla birlikte ülkemizdeki diğer hastanelerde olduğu gibi hastanemizde gram negatif bakterilere direncin giderek artmakta olduğu görülmüştür. Bu sebeple hastanemizde ve ülkemizde antibiyotik kullanma alışkanlıklarının yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle ampirik antibiyotik kullanımında çok dikkatli olunmalı ve belirlenen antibiyotik direnç oranları göz önünde bulundurularak tedaviye başlanmalıdır.

SONUÇ

Sonuç olarak, her merkez kendi klinik örneklerinden izole edilen gram-negatif bakteri dağılımını, direnç paternini ve yıllara göre değişimini bilmelidir. Hastane enfeksiyonları ve antibiyotik direncini önlemek için her hastanenin uyguladığı, enfeksiyon kontrol komitesinin sorumluluğunda bir antibiyotik yönetim planı olmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: 16.01.2018 tarihinde Florence Nightenagale Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Clark NM, Patterson J, Lynch P. Antimicrobial resistance among Gram-negative organisms in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:413-23.
- Gür D. Hastane infeksiyonları ve antimikrobiyal ilaçlara çoğul dirençli Gram-negatif bakteriler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:218-21.
- Özmen E, Geyik MF, Uluğ M, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C. Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif Bakteriler ve Antibiyotik Dirençlerinin Değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Dergisi* 2010;12:32-9.
- Çakır N. Gram-negatif etkili antibakteriyel ajanlar ve klinik kullanımları. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). *Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004;387-461.
- Özkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after and antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:338-43.
- Erbay A, Colpan A, Bodur H, Cevik MA, Samore MH, Ergönül O. Evaluation of antibiotic use in a hospital with an antibiotic restriction policy. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:308-12.
- Walker B, Barrett S, Polasky S, Galaz V, Folke C, Engström G, et al. Environment. Looming global-scale failures and missing institutions. *Science* 2009;325:1345-6.
- Ni W, Li Y, Guan J, Zhao J, Cui J, Wang R, Liu Y. Inhibitors on Colistin Resistance in Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:3215-8.
- Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, Antonini M, Barsic B, Belancic L, et al. Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:851-8.
- Sümerkan B. Gram negatif bakterilerde antibiyotik duyarlılık testleri ve sonuçların yorumu. In Ulusoy S, Leblebicioğlu H, Arman D (editörler). *Önemli ve Sorunlu Gram Negatif Bakteri İnfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004;387-461.
- Arman D. Türkiye'de hastane infeksiyonu kontrolüne yönelik çalışmalar. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1997;1:44-52.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint Tables for Interpretation of MICs and Zone Diameters, Versions 1.3 and 2.0.
- Gönüllü N, Canberk MB, Filiz Ö, Altinkum S, Küçükbasmacı Ö, Aygün G, et al. Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıkları ve beta-laktam direnç fenotipleri. *Ankem Derg* 2008;22:64-8.
- Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Gülcan A, Öksüz Ş. Hastane infeksiyonu etkeni üropatojen *Escherichia coli* izolatlarının çeşitli antibiyotiklere direnç durumu. *Ankem Derg* 2004;18:193-5.
- Yılmaz G, Taşdan İ, Kaymakçı S. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde 2013 yılında saptanan hastane infeksiyonu etkeni mikroorganizmaların direnç oranları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2014;18:175-82.
- Haciseyitoğlu D, Çağ Y, Başgönül, Özer S. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Durumu. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2014;44:101-6.
- Mengeloğlu FZ, Taş T, Koçoğlu E, Bucak Ö. Determination of Susceptibility to Tigecycline in Extended Spectrum Beta-laktamase Producing *Escherichia coli* Isolates. *Abant Medical Journal* 2013;2:87-90.
- Korten V. Gram negatif etkenler ve sürveyans: MYSTIC Türkiye 2000-2003 sonuçları. 6. Febril Nötropeni Sempozyumu. Ankara: Kongre Kitabı 2005:67-70.
- Kaygusuz S, Apan TZ, Kılıç D. Toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonu etkeni GNB'lerde çeşitli antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 2001;15:753-9.
- Işık F, Arslan U, Tuncer İ. Klinik örneklerden soyutlanan *Klebsiella tür*lerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı ve antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 2007;21:33-8.
- Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B, Arda M. Poliklinik hastalarının idrar kültürlerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılığı. *Ankem Derg* 2000;14:576-9.
- Zhang Z, Chen M, Yu Y, Pan S, Liu Y. Antimicrobial susceptibility among grampositive and gram-negative blood-borne pathogens collected between 2012-2016 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2018;7:152.
- Özger HS, Karaşahin Ö, Telli G, Dizbay M. Nozokomiyal *Klebsiella tür*leri arasında karbapenem direnç sıklığı ve fenotipik yöntemlerle direncin değerlendirilmesi. *Flora Dergisi* 2012;17:103-10.
- Parisi SG, Bartolini A, Santacatterina E, Castellani E, Ghirardo R, Berto A, et al. Prevalence of *Klebsiella pneumoniae* strains producing carbapenemases and increase of resistance to colistin in an Italian teaching hospital from January 2012 to December 2014. *BMC Infect Dis* 2015;15:244.
- Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Berkaş M. Klinik örneklerden izole edilen *Proteus mirabilis* suşlarının antimikrobiyal ajanlara duyarlılıkları. *Genel Tıp Dergisi* 2008;18:23-6.
- Greer ND. Tigecycline (Tygacil): the first in the glycylcycline class of antibiotics. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2006;19:155-61.
- Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol* 2014;5:643.
- Bell JM, Gottlieb T, Daley DA, Coombs GW, Australian Group on Antimicrobial Resistance. Australian Group on Antimicrobial Resistance (AGAR) Australian Gram-negative Sepsis Outcome Programme (GNSOP) Annual Report 2015. *Commun Dis Intell* 2018;42:2209-6051.
- Acar A, Karaahmetoğlu G, Akalın H, Altay FA. Pooled prevalence and trends of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates over the past 10-years in Turkey: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist* 2019;10:64-70.
- Akalın H. Kolistin. *Aankem Derg* 2007;21:26-8.
- Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:811-21.
- Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:781-5.
- Çelik N, Savaş G, Soylu A. Hastanemizde 2011-2013 yılları arasında infeksiyon etkeni olarak kabul edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç oranları. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2014;18:175-82.
- Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40:117-20.

35. Gordon NC, Png K, Wareham DW. Potent synergy and sustained bactericidal activity of a vancomycin colistin combination versus multidrug-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:5316-22.
36. Urban C, Mariano N, Rahal JJ. In vitro double and triple bactericidal activities of doripenem, polymyxin B and rifampin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2732-4.
37. Poudyal A, Howden BP, Bell JM, Gao W, Owen RJ, Turnidge JD, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1311-8.
38. Öncül O. Kolistin: Endikasyon ve Klinik Kullanım. *Ankem Derg* 2012;26:12-8.
39. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrobial Agents of Chemother* 2008;52:351-2.
40. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1607-15.

İntrahepatik Safra Kanal Hastalığında Etiyolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Etiologic and Clinical Symptoms in Intrahepatic Bile Duct Diseases: A Single Centre Study

 Hasret Ayyıldız Civan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocukluk çağı kolestaz nedenleri arasında enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, intrahepatik-ekstrahepatik safra kanal hastalıkları ve sistemik hastalıklar sayılabilir. Kliniğimizde intrahepatik safra kanal hastalığı başlığı altında yer alan hastalık tanısı alan olguların tanı aşamalarını ve klinik bulgularını sunmayı amaçladık.

Yöntemler: Kliniğimize sarılık nedeniyle başvuran olgularda karaciğer testleri, viral seroloji, alfa 1 antitripsin, tiroid fonksiyon testleri, metabolik taramalar ve batin ultrasonografisi yapıldı. Bu tetkiklerin normal sonuçlandığı olgularda genetik çalışmalar ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanı konuldu.

Bulgular: Genetik çalışmalar ve karaciğer biyopsisi sonucunda 1 hasta Alagille sendromu, 1 hasta Caroli hastalığı, 6 hasta ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 1-2-3, 1 hasta ise kistik fibrozis tanısı aldı.

Sonuç: Akraba evliliğinin sık olduğu toplumumuzda kolestaz saptanan olguların ayırıcı tanısında genetik geçişli intrahepatik safra kanal hastalıkları da önemli bir yer tuttuğu için hastaların tanı almasında genetik tetkikler önemli bir basamak oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolestaz, intrahepatik, sarılık

ABSTRACT

Objective: Infections, metabolic diseases, intrahepatic or extrahepatic bile duct diseases and some systemic illnesses are among the causes of cholestasis in childhood. We aimed to present the workup process and clinical findings of our patients diagnosed with an intrahepatic bile duct disease.

Methods: In cases admitted to our clinic for jaundice, hepatic enzymes, viral serological tests, alpha-1 antitrypsin, thyroid function tests, metabolic screening tests and abdominal ultrasound imaging were performed. In cases with negative test results, the diagnosis was made with genetic studies and liver biopsy.

Results: As a result of genetic studies and liver biopsies, one of the patients was diagnosed with Alagille syndrome, another one had Caroli disease, six had type 1, 2 or 3 of familial progressive intrahepatic cholestasis and the last one was diagnosed with cystic fibrosis.

Conclusion: As inherited intrahepatic bile duct diseases loom large in differential diagnosis of cases with cholestasis our society where consanguineous marriages are common, genetic analysis plays an important role in diagnosis of those diseases.

Keywords: Cholestasis, intrahepatic, jaundice

Geliş tarihi/Received: 24.04.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 03.05.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hasret Ayyıldız Civan, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 747 97 65 **E-posta/E-mail:** hasretayyildiz@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-5604-9722

Atıf/Citation: Ayyıldız Civan H. İntrahepatik Safra Kanal Hastalığında Etiyolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:299-303
<https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190424074957>



GİRİŞ

Safra tuzları (%41), konjuge (direkt) bilirubin (%1), kolesterol (%3), fosfolipidler (%17), proteinler (%7), su ve elektrolitlerden (%31) oluşan safranin hepatosite alındığı sinüsoidal membrandan, barsağa ulaştıkları son nokta, duodenum ampulla Vateri arasında yer alan sorunlar sonucu ortaya çıkan klinik tabloya kolestaz denir. Biyokimyasal olarak direkt bilirubin seviyesinin 2 mg/dL'nin üzerinde veya total bilirubin %20'sinden fazlası olması durumudur ve mikst hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Çocukluk çağı kolestaz nedenleri arasında enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, intrahepatik-ekstrahepatik safra kanal hastalıkları ve sistemik hastalıklar sayılabilir.

Çoğu genetik kalıtlara ve intrahepatik kolestaza neden olan safra kanal hastalıkları başlığı altında Caroli hastalığı/sendromu, Alagille sendromu, ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 1-2-3, benign ilerleyici intrahepatik kolestaz ve kistik fibroz (KF) sayılabilir.

Alagille sendromu, *JAG1* gen mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant kalıtlı bir hastalıktır. İntrahepatik safra kanallarının azlığı ve safra akış problemi sonucu ortaya çıkan kolestazla karakterize bu hastalığa kalp defektleri (Fallot tetralojisi, periferik pulmoner darlık, aort koarktasyonu, trunkus arteriosus), vertebra anomalileri (özellikle kelebek vertebra), böbrek bulguları (ektopik böbrek, multikistik böbrek), oküler bulgular (posterior embriyotokson) ve tipik yüz görünümü (belirgin alın ve kulaklar, ayrı ve derin gözler, küçük çene ve üçgen yüz) görülür. Kardiyak bulgular erken ölümlerden sorumludur.

Byler hastalığı (PFIC1) OR kalıtımına sahiptir ve kanaliküler membrandan safra kanallarına safra asidi salgılanmasındaki kusur sonucu ortaya çıkar. Sarılık atakları, büyüme geriliği, şiddetli kaşıntı, kronik veya tekrarlayan ishal atakları, pankreatit, kistik fibrozis, renal tubulopatiler, işitme kaybı ve deri değişiklikleri görülür. Normal gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyesine rağmen, aspartat transaminaz (AST), aspartat transaminaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve direkt bilirubin seviyeleri yükselir.

PFIC2'de OR kalıtsal bir hastalıktır ve kalıcı sarılık ile şiddetli kaşıntı yenidoğan döneminde başlar. Erken çocukluk döneminde siroz ve karaciğer yetmezliği gelişir. Hepatoselüler karsinom ve kolanjiokarsinom da gözlenebilir. Bu hastalıkta ekstrahepatik bulgu görülmez. Karaciğer biyopsisinin patolojik incelemesinde dev hücreler görülmesi tipiktir. Normal GGT seviyesine rağmen AST, ALT, ALP ve direkt bilirubin seviyeleri yükselir.

PFIC3'de OR kalıtlı ve tekrarlayan/kalıcı sarılık 1 ay ile 20 yıl arasında başlayabilir. Kaşıntı, siroz, kolanjit ve portal hipertansiyon bulguları gelişebilir. Ekstrahepatik bulgu görülmeyen hastalıkta AST, ALT, ALP, GGT ve direkt bilirubin seviyeleri yükselir.

Kistik fibrozis, OR kalıtlı ve CFTR genindeki homozigot mutasyonlar anormal CFTR proteininin üretilmesine neden olur. Özellikle sekretuar organların etkilendiği hastalıkta, intrahepatik safra kanallarında safra akımının bozulması sonucu safra tıkaçı, fokal/multilobüler biliyer siroz ve safra taşı oluşabilir.

Akraba evliliğinin sık olduğu toplumumuzda görülme riski yüksek olan bu hastalıkların tanı ve tedavisindeki son gelişmeleri ve klinik deneyimimizi sunmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu araştırmada çocuk gastroenteroloji-hepatoloji kliniğine 01/01/2018 ile 01/01/2019 tarihleri arasında sarılık nedeniyle başvuran ve akolik dışkı olmayıp biliyer atrezi düşünülmeyen olgularda AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin (d. bilirubin), TORCH ve viral seroloji, alfa 1 antitripsin, Ft4-tiroid uyarıcı hormon, idrar redüktan madde, kan-idrar aminosit ve TANDEM tetkikleri ve batin ultrasonu ile tanılanamayıp genetik mutasyon araştırması ve karaciğer biyopsisi yapıldı. İntrahepatik safra kanal hastalığı başlığı altında yer alan Alagille sendromu (1 hasta), Caroli hastalığı (1 hasta), ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 1-2-3 (6 hasta), KF (1 hasta) tanısı alan hastalarımızın başvuru şikayetleri, genetik mutasyonları, karaciğer histopatolojileri ve klinik seyirleri sunuldu.

Etik kurul onayı alınmıştır (etik kurul onay no: 2019/169 20.05.2019).

BULGULAR

Çalışma grubunu 9 hasta (5 kız - 4 erkek) oluşturdu. Hastaların yaş ortalaması 56 ay (4-180 ay) idi. En sık şikayetleri sarılık, kaşıntı ve karaciğer enzimlerinde yükseklikti.

Karaciğer enzimleri; AST ortalama: 136 IU/mL (43-350), ALT ortalama: 99 IU/mL (31-212), GGT ortalama: 406 IU/mL (17-1850), d. bilirubin ortalama: 2,9 mg/dL (1-6,6), albumin: 3,8 mg/dL (3,3-4,2), uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,17 (1-1,3) saptandı. Ultrasonda, 2 hastada safra kanallarında taş, 2 hastada hepatosplenomegali ve karaciğerde heterojenite saptandı.

Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı ve histopatolojik değerlendirmesinde, hafif fibrozis ile biliyer siroz arasında değişen derecelerde fibrozis saptandı. Hastalıkları ile uyumlu olarak Caroli hastasında safra kanallarında

dilatasyon ve Alagille sendromlu hastada safra kanallarında sayıca azalma görüldü.

Hastaların yapılan genetik değerlendirme sonucunda, 1 hastada CFTR gen mutasyonu, 1 hastada ABCB11 gen

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları

Hasta no	Yaş	AE	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	AST (IU/L)	ALT	GGT	ALP	D. bil	Albumin	INR
1.	15 yaş	+	E	Enzim yüksekliği	43	31	449	675	1	3,48	1,36
2.	4 ay	+	K	Pnömoni	197	188	1850	2090	4,4	4	1
3.	8 yaş	+	K	Kaşıntı	91	83	318	893	2,2	3,9	1,2
4.	4 yaş	+	E	Sarılık, kaşıntı	119	84	366	555	2,2	3,9	1,2
5.	2 yaş	+	K	HSM	154	46	171	326	1,2	4,1	1,1
6.	8 ay	+	K	Sarılık	350	212	55	905	6,6	3,3	1,3
7.	7 ay	+	K	Sarılık	70	42	118	456	2,2	3,7	1
8.	6 yaş	+	E	Enzim yüksekliği, kaşıntı	88	69	317	639	3,6	3,7	1,3
9.	6 yaş	+	E	Enzim yüksekliği	114	137	17	420	2,8	4,2	1,2

AE: Akraba evliliği, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen fosfataz, D. bil: Direkt bilirubin, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, E: Erkek, K: Kadın, HSM: Halk Sağlığı Merkezi

Tablo 2: Etiyoloji, histopatolojik özellikler ve klinik bulgular

Hasta	USG	Genetik	Histopatoloji	Tanı	Takip
1.	Sol intrahepatik safra kanallarında multiple ekojenit (taş?)	Mutasyon yok	Dilate safra kanalları, periportal köprüleme fibrozisi	Caroli hastalığı	Safra taşları için ERCP (+), UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip
2.	Normal	JAG1 mutasyonu	Safra kanallarında sayıca azlık	ALAGILLE sendromu	Falot tetroloji operasyonu(+) UDKA + ADEK vitamin + kolestramin, karaciğer nakil adayı, takip
3.	HSM, karaciğerde heterojenite	ABCB4 mutasyonu (+)	Safra kanallarında proliferasyon, safra tıkaçı Köprüleşme fibrozu	PFIC3	UDKA + ADEK vitamin + kolestramin, karaciğer nakil adayı, takip
4.	Safra taşı	ABCB4 mutasyonu (+)	Biliyer siroz	PFIC3	Karaciğer nakli yapıldı, takrolimus
5.	Grade 1 hepatosteatoz	ABCB4 Mutasyonu (+)	Hepatositlerde yağ birikimi, periportal arayüz hepatit, periselüler fibroz	PFIC3	UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip
6.	Normal	CFTR gen mutasyonu (+)	Yaygın safra tıkaçı, hafif-orta fibroz	Kistik fibroz	Kreon, hiperkalorik mama, UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakli oldu, takrolimus
7.	Normal	ATP8B1 mutasyonu (+)	Hepatositlerde dev hücre formasyonu, hafif fibroz	PFIC1	Hiperkalorik mama, UDKA + ADEK vitamin alıyor, karaciğer nakil adayı, takip
8.	HM, karaciğerde heterojenite	ATP8B1 mutasyonu (+), ABCB4 mutasyonu (+)	Orta derecede fibroz	PFIC3	Hiperkalorik mama, UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip
9.	Normal	ABCB11 mutasyonu (+)	Orta derecede fibroz	PFIC2	UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip

USG: Ultrasonografi, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, UDKA: Ursodeoksikolik asit

mutasyonu, 1 hastada ATP8B1 mutasyonu, 1 hastada JAG1 mutasyonu ve 4 hastada ABCB4 mutasyonu saptandı.

Karaciğer nakil adayı olan hastalara ursodeoksikolik asit (UDKA) ve ADEK vitamin desteği başlanarak takibe alındı. Büyüme geriliği belirgin olan 3 hastaya hiperkalorik mama desteği verildi. Şiddetli kaşıntı şikayeti olan 2 hastaya kolestramin tedavisi başlandı. Takipte son dönem karaciğer yetmezliği gelişen 2 hastaya canlı vericiden karaciğer nakli yapılarak immünsupresif tedavi başlandı. Fallot tetralojisi de olan Alagille sendromlu hastaya ventriküler septal defekt (VSD) düzeltme ameliyatı yapıldı. Caroli hastasının intrahepatik safra kanallarındaki kalküller endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi ile temizlendi.

TARTIŞMA

İlk kez 1969'da tanımlanan ve JAG1 gen mutasyonu sonucu oluşan Alagille Sendromu; karaciğer, kalp, iskelet, yüz ve gözleri etkileyen multisistemik bir hastalık olup otozomal dominant geçişlidir. 1/70.000-100.000 canlı doğumda görülür. Neonatal kolestaz, üçgen yüz görünümü, geniş alın, kelebek vertebra, Fallot tetralojisi, pulmoner stenoz, ASD, VSD, gözlerde posterior embriyotokson ve tübulo-interstisyel nefropati sıklıkla görülen hastalıkta intrahepatik safra kanallarında hipoplazi olması nedeniyle safra akımında yetersizlik olur (1,2). Alagille sendromu tanımlı 1 hastamızın Fallot tetralojisi tanısıyla takip edilirken gelişen pnömoni nedeniyle yatırıldığı dönemde transaminaz yüksekliği fark edildi. JAG1 gen mutasyonu homozigot çıkan hastanın karaciğer biyopsisinde siroz mevcuttu. Hastada posterior embriyotokson saptandı, böbrek ve vertebra anomalisi yoktu. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen hastamız Fallot tetralojisi nedeniyle operasyon geçirdi. Karaciğer nakil adayı olan hastaya UDKA, kolestramin ve ADEK vitamin desteği başlandı.

İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz (PFIC) sıklıkla yenidoğan döneminde veya ilk bir yıl içinde gelişen intrahepatik kolestazla seyreden kalıtsal bir hastalık grubudur. PFIC hepatobiliyer taşıyıcı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonuç safra asitlerinin kanaliküler membrandan atılmasında sorun vardır. İlk kez 1965 yılında Clayton ve ark. (3) tarafından Amish soyunda tanımlanmıştır. 1/50.000-100.000 canlı doğumda görülür. PFIC'nin başlıca semptomu sıklıkla ciddi kaşıntı, sarılık, büyüme gelişme geriliği, safra taşı, tekrarlayan burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine

bağlı belirtiler ve portal hipertansiyondur (4). Hastaların sınıflaması GGT düzeylerinin düşük veya yüksek oluşuna göre yapılmaktadır. Byler hastalığı olarak da bilinen PFIC1'de ATP8B1 geninde otozomal resesif mutasyon olur. Bu hastalıkta kolestaz bulgularına ekstrahepatik bulgular da (kronik ishal, pankreatit, kistik fibroz) eşlik edebilir. Sistemik hastalık olduğu için karaciğer nakli yapılmaz. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen hastalara gerektiğinde Biliyer diversiyon ve ile ileal bypass yapılabilir. PFIC2'de ABCB11 geninde otozomal resesif mutasyon olur. Kolestaz bulguları daha şiddetli olan bu grupta ekstrahepatik tutulum olmadığı için karaciğer nakil şansı vardır. PFIC1 ve PFIC2'de GGT değeri normaldir. PFIC3'te ABCB4 geninde otozomal resesif mutasyon olur. Bu grupta GGT yüksektir. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen PFIC2 ve PFIC3 hastalarına gerektiğinde karaciğer nakli yapılabilir. Bizim takip ettiğimiz 1 PFIC1 hastamız büyüme geriliği belirgin olduğu için hiperkalorik mama ve UDKA ve ADEK vitamin desteği almaktadır. Bir PFIC2 hastamızda karaciğerde orta derecede fibroz vardı ve UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilmektedir. Dört PFIC3 hastamızın 1'inde siroz ve portal hipertansiyon bulguları olduğu için karaciğer nakli yapıldı. Diğer 3 hasta UDKA ve ADEK vitamin desteği ile karaciğer nakil programına alındı.

Caroli hastalığı; 1958 yılında ilk olarak Caroli tarafından intrahepatik safra yollarında kistik dilatasyonla karakterize konjenital bir malformasyon olarak tanımlanmıştır. Caroli hastalığının nedeni bilinmemekle birlikte etiyolojide kalıtımın rolü düşünülmüştür (5). Caroli hastalığında kolestaz, GGT yüksekliği, koleltiazis, kolanjit, siroz görülür. Tanısı manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ya da karaciğer biyopsisi ile konur. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen hastalarda gerektiğinde karaciğerin tek lobunu tutan lokalize hastalıkta cerrahi rezeksiyon, diffüz tutulumlarda ise karaciğer nakli yapılmalıdır. Bizim takip ettiğimiz 1 Caroli hastamızda bilateral intrahepatik safra kanal tutulumu olduğu için cerrahi rezeksiyon düşünülmüştü. Karaciğer nakil adayı olan hastanın safra kesesi içindeki ve sol intrahepatik safra taşlarına yönelik ERCP yapıldı. UDKA ve ADEK vitamin desteği devam etmektedir.

KF CFTR geninin OR mutasyonu sonucu oluşan ve sekretuar organları (akciğer, safra kanları, ter bezleri, pankreas, egzokrin organlar) etkileyen bir hastalıktır. 1/2500 canlı doğumda görülür. Yapılan çalışmalarda KF'de karaciğer hastalığı prevalansı %18 ve %41 civarında

saptanmıştır. Sıklıkla hepatosteatoz, fokal ve multilobüler siroz, portal hipertansiyon ve kolelitiazis görülmele birlikte neonatal kolestaz (%0,67) nadirdir (9). Neonatal kolestaz nedeniyle yapılan tetkiklerinde ter testi yüksek, fekal elastazı düşük ve *CFTR* geninde homozigot mutasyonu saptanarak Kistik fibroz tanısı alan hastamıza UDKA, ADEK vitamini, pankreatik enzim replasmanı ve hiperkalorik mama başlandı. Hastanın karaciğer biyopsisi siroz ile uyumlu olduğu için karaciğer nakli yapıldı.

SONUÇ

İntrahepatik safra yolu hastalıklarının çoğu genetik geçişli ve otozomal resesif kalıtıldığı için akraba evliliği sıklığının %25-30 olduğu ülkemizde çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran kolestazlı hastalarda ayırıcı tanıda özellikle akılda bulundurulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı alınmıştır (Etik kurul no: 2019/169 20.05.2019).

Hasta Onayı: Hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal Netw* 2017;36:343-7.
2. Meena BL, Khanna R, Bihari C, Rastogi A, Rawat D, Alam S. Bile duct paucity in childhood-spectrum, profile, and outcome. *Eur J Pediatr* 2018;177:1261-9.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruchner BH, Mckusick VA. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am Pediatr Soc* 1965;67:1025-8.
4. Shneider BL. Biliary transport. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IA (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed Ontario: BC Decker 2004:1363-75.
5. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, Mossner J, Caca K, Hauss J, et al. Caroli's disease: liver resection and livertransplantation. Experience in 33 patients. *Surgery* 2005;138:888-98.
6. Gu JA, Kampa KC, Zapparoli M, Alves VA, Ivantes CAP. Congenital Hepatic Fibrosis And Obliterative Portal Venopathy Without Portal Hypertension - A Review Of Literature Based On An Asymptomatic Case. *Arq Gastroenterol* 2018;55:324-8.
7. Pawar S, Zanwar V, Mohite A, Surude R, Rathi P, Balasubramani M. A family of congenital hepatic fibrosis and atypical retinitis pigmentosa. *Clin Pract* 2015;5:792.
8. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, Mourad M, Sokal E, Goffette P, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006;19:381-8.
9. Eminoglu TF, Polat E, Gökçe S, Ezgü FS, Senel S, Apaydin S. Cystic Fibrosis Presenting with Neonatal Cholestasis Simulating Biliary Atresia in a Patient with a Novel Mutation. *Indian J Pediatr* 2012;80:502-4.

Transarterial Embolization of Symptomatic Renal Angiomyolipomas

Semptomatik Renal Anjiyomyolipomların Transarteriyel Embolizasyonu

 Aysun Erbahçeci Salık

University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of transarterial embolization for the treatment of symptomatic renal angiomyolipomas.

Methods: All medical records of the patients who were presented with bleeding due to renal angiomyolipoma and received transarterial embolization at our department between September 2016 and December 2018 were reviewed. All of the feeding arteries were superselectively catheterized and microparticle embolization was performed. Microparticle and coil embolization was performed for active extravasation and pseudoaneurysm formation.

Results: In the study period 14 angio myo lipomas (AML) in 13 consecutive symptomatic patients were embolized. The technical success rate was 100% with total embolization of all of the AMLs. 6 patients had acute retroperitoneal hemorrhage and procedures of these patients were performed in an emergency setting. All of the patients were discharged without symptoms, so clinical success rate was also 100%. No major complication nor mortality was observed. Median volume decrease was 42% (12%-76%) during the follow-up period.

Conclusion: Treatment of symptomatic renal AMLs with selective transcatheter arterial embolization is safe, feasible and effective. Embolization of acutely ruptured AMLs with retroperitoneal hemorrhage using microparticles and coils can effectively stop bleeding.

Keywords: Renal angiomyolipoma, transarterial embolization, retroperitoneal hematoma, endovascular treatment, renal bleeding

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı semptomatik renal anjiyo myo lipomların (AML) tedavisinde transarteriyel embolizasyon tekniğinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılmasıdır.

Yöntemler: Bölümümüzde Eylül 2016 ve Aralık 2018 tarihleri arasında renal anjiyomyolipoma bağlı kanama semptomu ile refere edilen ve transarteriyel embolizasyon tekniği ile tedavi edilen hastaların tıbbi kayıtları incelenmiştir. Bütün besleyici arterler süperselektif olarak kateterize edildikten sonra partikül embolizasyonu uygulanmıştır. Mikropartikül ve coil embolizasyonu aktif ekstrasvazasyonu ve psödoanevrizması olan hastalarda uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışma süresinde 13 semptomatik hastada 14 AML embolize edilmiştir. 6 hastada akut retroperitoneal hemoraji mevcuttu ve bu hastaların tedavileri acil olarak uygulandı. Bütün hastalar semptomsuz olarak taburcu edildiler, bu nedente klinik başarı oranı %100'dü. Majör komplikasyon ve ölüm gözlenmedi. Takip süresi sırasında ortalama hacim küçülmesi %42 (%12-%76) olarak hesaplandı.

Sonuç: Semptomatik renal AML'lerin tedavisinde selektif transkateter arteriyel embolizasyon güvenilir, etkin ve uygulanabilir bir tedavi yöntemidir. Akut olarak rüptüre olmuş ve retroperitoneal kanamaya sebep olmuş AML'lerin tedavisinde mikropartikül ve coil embolizasyonu etkili biçimde kanamayı durdurabilir.

Anahtar Kelimeler: Renal anjiomyolipom, transarteriyel embolizasyon, retroperitoneal hematoma, endovasküler tedavi, renal kanama

Received/Geliş tarihi: 25.05.2019 | Accepted/Kabul tarihi: 12.06.2019



Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Aysun Erbahçeci Salık, Hemifasyal Spazm Hastalarında D Vitamini Düzeylerinin Hastalık Şiddetine Etkisi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey
Phone/Telefon: +90 505 452 57 27 **E-mail/E-posta:** aysunerbahceci@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-5344-560X

Atıf/Citation: Erbahçeci Salık A. Transarterial Embolization of Symptomatic Renal Angiomyolipomas. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:304-9.https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190525120136

INTRODUCTION

Angiomyolipomas (AMLs) are uncommon benign tumors which are found in less than 0.3% of general population and account for approximately 3% of all renal tumors (1,2). AML is a solid tumor composed of dysmorphic blood vessels, adipose tissue, smooth muscle components in varying quantities (3,4). Approximately 20% of AMLs are associated with tuberous sclerosis complex (5,6). Because most AMLs contain substantial amounts of dysmorphic blood vessels, which lack internal elastic lamina, have a high risk of bleeding. AMLs are usually asymptomatic, however tumors >4 cm are more likely to be symptomatic and patients with symptomatic AMLs may present with retroperitoneal or urinary bleeding which can be sometimes life-threatening (7,8). Therefore, prompt diagnosis and treatment of symptomatic AMLs is crucial. Nephron sparing surgery is the standard treatment option for symptomatic AMLs, however in the last two decades transarterial embolization has been increasingly used as first-line treatment option for symptomatic AMLs also as a prophylactic treatment option (9,10). The aim of this study is to evaluate the safety and efficacy of transarterial embolization for the treatment of symptomatic renal AMLs.

METHODS

Patients

All medical records of the patients who were presented with bleeding due to renal angiomyolipoma and received transarterial embolization at our department of interventional radiology between September 2016 and December 2018 were reviewed. Informed consents were obtained from each of the patients and institutional review board approved this retrospective study. All of the patients were symptomatic and the patients with retroperitoneal bleeding were treated in an emergency setting. Symptoms of the patients were gross hematuria and anemia, flank pain and retroperitoneal bleeding. Patients were defined as hemodynamically stable if they were euvolemic with normal clinical and laboratory parameters and hemodynamically unstable if they were hypovolemic (systolic blood pressure <80 mmHg with tachycardia) with worsening clinical and laboratory parameters.

All of the AMLs were diagnosed on the basis of classical imaging features at magnetic resonance imaging. Indications for embolization was hemodynamic instability,

retroperitoneal hematoma at computed tomography (CT), signs of arterial extravasation and pseudoaneurysm at CT, hematuria accompanied with anemia.

Procedure

All procedures were performed in a fully-equipped interventional radiology suite. Patients were under IV sedation and monitored during the procedure by an anesthesiologist. Arterial access was obtained via right or left common femoral artery using the standard seldinger technique with 4-6 Fr. introducer sheaths and 4-5 Fr. diagnostic catheters (Cordis Corporation, Bridgewater, NJ, USA) were placed into the aorta to obtain a non-selective diagnostic arteriogram. Then, selective renal angiography was performed with a 4-5 F diagnostic catheter. After identification of feeding artery/arteries and stain of the angiomyolipoma, superselective catheterization was performed with a high-flow microcatheter. Particle embolization was performed with 300-500 micron and 500-700 micron particles. The feeding arteries were embolized until stasis of the feeding artery and stain of the AML was disappeared. When pseudoaneurysm or active extravasation was defined on the selective renal angiography coil embolization was also performed after particle embolization before finishing the procedure. When there was more than one feeding artery each of them was selectively catheterized and embolized in the same manner. A completion angiography was performed via the catheter at main renal artery (Figure 1).

Follow-up

Technical success was defined as a successful procedure with a complete stasis of the flow at all feeding arteries of the symptomatic angiomyolipoma. Clinical success was defined as complete resolution of bleeding symptoms of the patients. Follow up imaging was performed routinely 1 month, 6 months, 12 months, yearly thereafter. Estimated volumes of the AMLs were calculated by using standard ellipsoid formula: Multiplication of length, width, and depth by 0.52. Complications were also documented and categorized according to Common Terminology Criteria for Adverse Events as major and minor complications.

RESULTS

A total of 14 AMLs were embolized in 13 patients between September 2016 and December 2018 at our

interventional radiology department. Ages of the patients were ranged between 19-66 (mean =44.9±14.6), eight patients were female and 5 were male. Six patients were referred to our department with an acute retroperitoneal bleeding and hematoma. Other 7 patients were referred because of hematuria and associated anemia. The mean estimated volume of AMLs before the treatment was 429 ml (range =65-1339 mL. Two of the 14 AMLs had 3 feeding arteries, 6 had 2 feeding arteries and 6 had 1 feeding artery and thus a total of 24 feeding arteries were catheterized superselectively during all procedures. Multiple pseudoaneurysms were demonstrated in 2 AML, 1 pseudoaneurysm was demonstrated in 2 AMLs. In the procedures of 6 patients' particles and coils were used as embolization agents. In the procedures of 7 patients' only particles were used. 300-500 and 500-700 micron particles according to the size of the AMLs were used for embolization in all of the procedures.

Retroperitoneal hematoma and active bleeding was diagnosed in 6 patients, these patients were hemodynamically

unstable. Thus procedures of these 6 patients were performed in an emergency setting. In 5 of them AMLs had pseudoaneurysms and in 1 of them had active extravasation. Symptoms of active bleeding was stopped immediately after the procedure in 6 of the patients.

The technical success rate was 100% with total embolization of all of the AMLs. Post embolization syndrome was observed in 5 patients (38%), 3 patients had nausea and vomiting with mild fever and 2 patients had slight fever and flank pain immediately after the procedures. These patients were hospitalized for 2 days and symptoms were resolved in 36-48 hours. 7 patients had mild flank pain after the procedure. No major complication nor mortality was observed.

Among 13 patients, follow-up imaging was possible in 11 patients. Other 2 patients did not accept follow-up imaging. Follow-up periods were ranging between 3-24 months (median 6 months). Volumes of AMLs were decreased during the follow-up period, median volume decrease was 42% (12%-76%). All of the patients were discharged

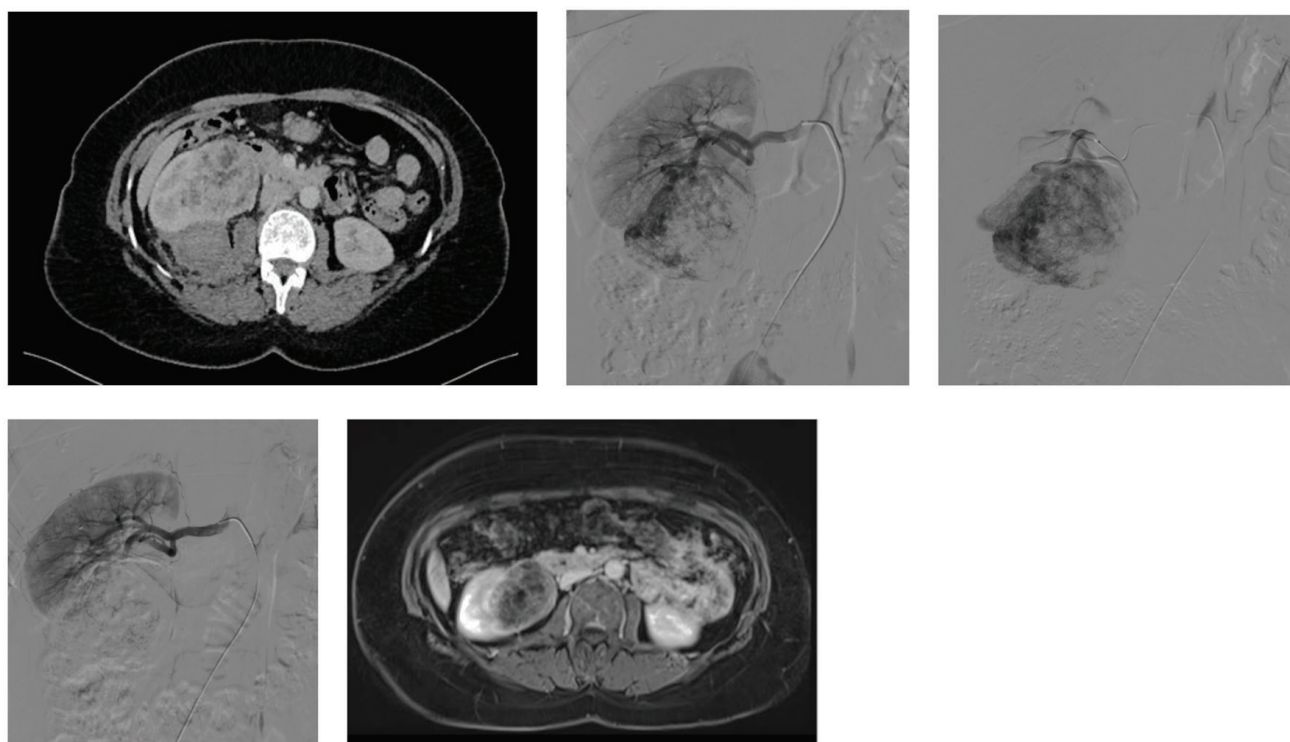


Figure 1: Images from a 49 year old female patient with a ruptured right renal angiomyolipoma (AML). a) Axial contrast-enhanced CT images obtained before treatment shows a right renal AML and a high-attenuating fluid collection at the posterior side of the AML, b,c) Selective and superselective digital subtraction angiography of the right renal artery shows an exophytic hypervascular mass with dysplastic and aneurysmal vessels, d) Completion angiography reveals AML devascularization, e) and 3 month follow-up MR image demonstrating resolution of the retroperitoneal hemorrhage and shrinkage of the tumor

CT: Computed tomography, MR: Magnetic resonance

without symptoms, so clinical success rate was also 100%. Up to now none of them develop any symptoms or rupture (Figure 2).

DISCUSSION

In this study, we demonstrated a high technical and clinical success rate for the embolization of symptomatic AMLs. Most of the AMLs are asymptomatic and detected incidentally. However, they are prone to bleeding, because of containing dysmorphic blood vessels lacking elastic lamina. Patients may be presented with spontaneous retroperitoneal bleeding, hematuria and flank pain. AMLs that are larger than 4 cm, associated with tuberous sclerosis complex and AMLs with intratumoral aneurysms >5 mm are strongly associated with bleeding (7,11-13). In this study 6 of the patients were presented with severe retroperitoneal hemorrhage and required an emergent procedure. Rupture and bleeding of the AMLs may be life-threatening so should be diagnosed and treated immediately.

There is not a consensus in the literature regarding the embolization agents to be used in the endovascular treatment of AMLs (14,15). In the literature, different embolization agents such as microparticles, ethylene vinyl alcohol (EVOH) copolymer, absolute alcohol and coils have been reported as effective in treatment of AMLs. For complete embolization of distal vascular bed microparticles, ethanol and EVOH copolymers have been used (16-19). Intralesional aneurysms and pseudoaneurysms have been shown to be strongly related with tumor rupture and acute hemorrhage. Endovascular treatment with microparticles for embolization of distal vascular bed and coils for the embolization of pseudoaneurysms and feeding arteries have been reported as effective in case of acute rupture and hemorrhage (7,10,12). We also used coils and microparticles for the cases those treated emergently. When we detect pseudoaneurysms in the AML we added coil embolization to particle embolization to stop acute life-threatening hemorrhage. In 6 patients with acute bleeding

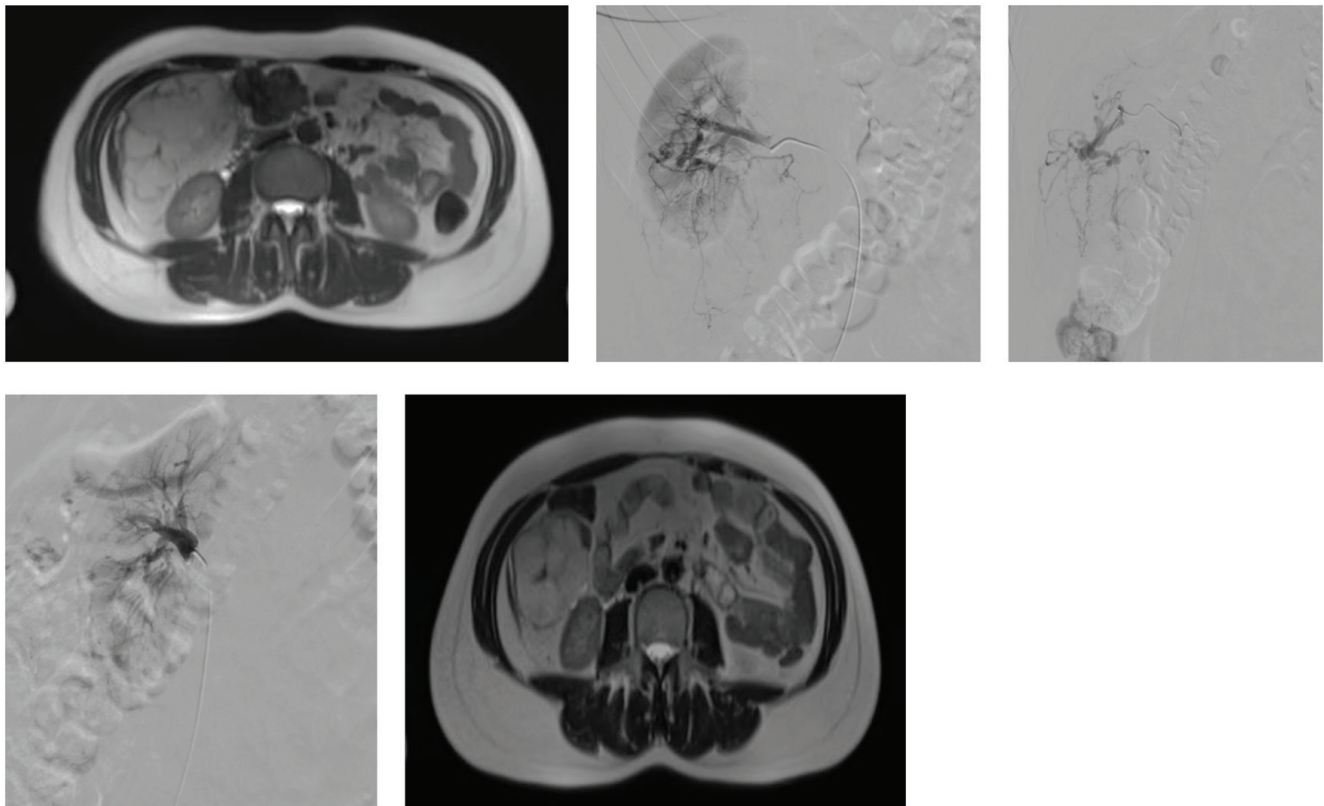


Figure 2: Forty-three year old female patient with a giant (18 cm) right renal AML, a) MR image before embolization reveals a giant exophytic right renal AML, b) selective digital subtraction angiography reveals an exophytic right renal mass with dysplastic vessels, c) feeding artery superselectively catheterized and embolization with microparticles performed, d) Completion angiography shows devascularization of the AML, e) MR image 6 months after embolization demonstrates shrinkage of the tumor

AML: Angiomyolipoma, MR: Magnetic resonance

we detected pseudoaneurysms and active extravasation and all of them successfully embolized with a combination of microparticles and coils.

EVOH copolymer also has been described in the treatment of pseudoaneurysms associated with AMLs. Absolute alcohol is also a widely used embolic agent, preferably through an occlusion balloon, either alone or mixed with ethiodized oil (8,19). Regarding the AML volume reduction, all kinds of embolic agents have shown similar results. Reported volume reduction rates are changing between 45.7% and 72% with alcohol, microparticles and EVOH copolymer (13,20-22). In this study median volume decrease was 42% (12%-76%).

The most common complication of the transarterial embolization of the AMLs is post embolization syndrome which is characterized with slight fever, leukocytosis and pain. Its occurrence rates has been reported 35.9% in the literature (14,15). In this study our PES rate was 38% which is similar with the rates in the literature. We did not observe any major complication nor mortality in this study, furthermore none of the patients developed rebleeding and required nephrectomy. Major complication rates were reported between 0%-19% in the literature (16,19,21). The incidence of partial or focal renal infarction was reported between 22-42% but usually the degree of renal focal renal infarction was under 10% and did not cause severe renal failure (8,18,23). In our study we also did not observe non-target embolization causing major kidney infarction and renal impairment.

This study has several limitations. Most important two limitations are small sample size and retrospective design. Also sample is not homogenous with patients TS and without TS. However results of this study are valuable because this study is including symptomatic patients.

CONCLUSION

As conclusion, treatment of symptomatic renal AMLs with selective transcatheter arterial embolization is safe, feasible and effective. Furthermore, emergency treatment is also possible with endovascular options. Embolization of acutely ruptured AMLs with retroperitoneal hemorrhage using microparticles and coils can effectively stop bleeding.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospective study.

Informed Consent: Informed consents were obtained from each of the patients and institutional review board approved this retrospective study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

REFERENCES

1. Kontos S, Politis V, Fokitis I, Lefakis G, Koritsiadis G, Simaioforidis V, et al. Rupture of renal angiomyolipoma during pregnancy: a case report. *Cases J* 2008;1:245.
2. Lin L, Wang C, Pei R, Guan H, Wang J, Yang M, et al. Prophylactic selective arterial embolization for renal angiomyolipomas: efficacy and evaluation of predictive factors of significant shrinkage. *In Urol Nephrol* 2018;50:1765-70.
3. Steiner MS, Goldman SM, Fishman EK, Marshall FF. The natural history of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1993;150:1782-6.
4. Wagner BJ, Wong-You-Cheong JJ, Davis CJ Jr. Adult renal hamartomas. *Radiographics* 1997;17:155-69.
5. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F, Kasajima A, Takahashi Y, Joh K, et al. Bilateral papillary renal cell carcinoma and angiomyolipoma in the patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: case report of two cases and literature review. *Pol J Pathol* 64:303-7.
6. Jinzaki M, Silverman SG, Akita H, Nagashima Y, Mikami S, Oya M. Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management. *Abdom Imaging* 2014;39:588-604.
7. Yamakado K, Tanaka N, Nakagawa T, Kobayashi S, Yanagawa M, Takeda K. Renal angiomyolipoma: relationships between tumor size, aneurysm formation, and rupture. *Radiology* 2002;225:78-82.
8. Sawada Y, Shimohira M, Hashizume T, Sobue R, Mori S, Nakagawa M, et al. Transcatheter Arterial Embolization for Renal Angiomyolipoma Using a Micro-balloon Catheter and a Mixture of Ethanol and Lipiodol. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:1933-9.
9. Bardin F, Chevallier O, Bertaut A, Delorme E, Moulin M, Pottencher P, et al. Selective arterial embolization of symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipomas: a retrospective study of safety, outcomes and tumor size reduction. *Quant Imaging Med Surg* 2017;7:8-23.
10. Kothary N, Soulen MC, Clark TW, Wein AJ, Shlansky-Goldberg RD, Crino PB, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:45-50.
11. Seyam RM, Bissada NK, Kattan SA, Mokhtar AA, Aslam M, Fahmy WE, et al. Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms. *Urology* 2008;72:1077-82.
12. Ouzaid I, Autorino R, Fatica R, Herts BR, McLennan G, Remer EM, et al. Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int* 2014;114:412-7.
13. Urbano J, Paul L, Cabrera M, Alonso-Burgos A, Gomez D. Elective and Emergency Renal Angiomyolipoma Embolization with Ethylene Vinyl Alcohol Copolymer: Feasibility and Initial Experience. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:832-9.
14. Flum AS, Hamoui N, Said MA, Yang XJ, Casalino DD, Mcguire BB, et al. Update on the diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2016;195:834-46.
15. Murray TE, Doyle F, Lee M. Transarterial embolization of angiomyolipoma: a systematic review. *J Urol* 2015;194:635-9.
16. Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009;55:1155-61.

17. Thulasidasan N, Sriskandakumar S, Ilyas S, Sabharwal T. Renal angiomyolipoma: mid- to long-term results following embolization with onyx. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1759-64.
18. Takebayashi S, Horikawa A, Arai M, Iso S, Noguchi K. Transarterial ethanolablation for sporadic and non-hemorrhaging angiomyolipoma in the kidney. *Eur J Radiol* 2009;72:139-45.
19. Bishay VL, Crino PB, Wein AJ, Malkowicz SB, Trerotola SO, Soulen MC, et al. Embolization of giant renal angiomyolipomas: technique and results. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:67-72.
20. Chatziioannou A, Gargas D, Malagari K, Kornezos I, Ioannidis I, Primetis E, et al. Transcatheter arterial embolization as therapy of renal angiomyolipomas: the evolution in 15 years of experience. *Eur J Radiol* 2012;81:2308-312.
21. Hocquelet A, Cornelis F, Le Bras Y, Meyer M, Tricaud E, Lasserre AS, et al. Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. *Eur Radiol* 2014;24:1785-93.
22. Sheth RA, Feldman AS, Paul E, Thiele EA, Walker TG. Sporadic versus tuberous sclerosis complex-associated angiomyolipomas: predictors for long-term outcomes following transcatheter embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1542-9.
23. Planche ´ O, Correas JM, Mader B, Joly D, Me ´jean A, He ´le ´non O. Prophylactic embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of therapeutic response using CT 3D volume calculation and density histograms. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1388-95.

Laparoskopik Kolon Cerrahisinin Postoperatif Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi

The Effects of Laparoscopic Colon Surgery on Postoperative Renal Functions

¹Halime Hanım Pence¹, ²Özlem Zeliha Sert², ³Hilmi Bozkurt², ⁴Mustafa Duman², ⁵Erdal Polat²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Laparoskopik kolon cerrahisi, hastanede kalış süresinin kısa olması, ameliyat sonrası daha az ağrı ve barsak fonksiyonunun geri dönüşünün erken olması gibi klinik faydalara sahiptir. Diğer yandan, açık ameliyata oranla uzamış ameliyat süresi ve artmış karın içi basıncına bağlı karın içi organlarda hemodinamik değişiklikler meydana gelebilir.

Yöntemler: Bu çalışmada, laparoskopik kolon cerrahisinin sonuçları, karın içi organların fonksiyonları üzerine etkisi ve akut faz reaktanlarındaki değişiklikler açısından açık kolon cerrahisi sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada Ocak 2015-Ocak 2018 tarihleri arasında gastroenteroloji cerrahi kliniğinde benign ve malign nedenler ile kolon cerrahisi yapılan hastalar değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, ameliyat süresi, preoperatif ve postoperatif 24. saatte alınan kan değerleri (nötrofil, platelet, albumin, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, total billirubin, üre, kreatinin, c reaktif protein) değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Grup I'de(açık cerrahi) ameliyat süresi grup II'den(laparoskopik cerrahi) anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Grup I'de postoperatif c reaktif protein (CRP) artışı grup II'den anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Grup I'de postop albümin düşüşü grup II'den anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Kolon ameliyatlarında ameliyat süresi uzun olmasına rağmen, açık ameliyat ile kıyaslandığında laparoskopik cerrahi sonrası böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklikler gözlenmedi. Akut faz reaktanlarından albumin ve CRP değişikliklerinin açık ameliyata oranla daha az değişme eğiliminde olması, laparoskopik cerrahinin daha az travmatik olduğunun göstergesi idi.

Anahtar Kelimeler: Böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, kolon kanseri, laparoskopik cerrahi, pnömoperitoneum

ABSTRACT

Objective: Laparoscopic colon surgery has the clinical benefits of short hospital stay, less pain after surgery and early return of intestinal function. However, hemodynamic changes may occur in the abdominal organs due to prolonged operation time and increased intra-abdominal pressure compared to open surgery.

Methods: In this study, we compared the results of laparoscopic colon surgery with the results of open colon surgery in terms of the effects on the abdominal organs and the changes in acute phase reactants.

Results: Patients who underwent colon surgery due to benign and malignant diseases in gastrointestinal surgery department between January 2015 and January 2018 were evaluated. Age, sex, operative time, preoperative and postoperative 24th hour blood values (neutrophil, platelet, albumin, alanine transferase, aspartate transferase, total billirubin, urea, creatinine, c-reactive protein) were compared between the two groups. Operative time in group I (open surgery) was significantly lower than group II (laparoscopic surgery) ($p < 0.05$). In group I, postoperative c-reactive protein (CRP) increase was significantly lower than group II ($p<0.05$). In group I, postop albumin decrease was significantly higher than group II ($p<0.05$).

Conclusion: Although the operation time was longer in colorectal surgery, there was no significant impairment in renal and liver function in laparoscopic surgery compared to open surgery. Moreover, this study has shown that laparoscopic surgery was less traumatic than open surgery due to minimal change in albumin and CRP values.

Keywords: Colon cancer, laparoscopic surgery, liver function, pneumoperitoneum, renal function

Geliş tarihi/Received: 21.06.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 22.07.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Zeliha Sert, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 507 767 80 07 **E-posta/E-mail:** drozlemsert@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0003-0010-3774

Atıf/Citation: Pence HH, Sert ÖZ, Bozkurt H, Duman M, Polat E. Laparoskopik Kolon Cerrahisinin Postoperatif Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;310-5. 10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190621063334.



GİRİŞ

Laparoskopik cerrahinin, ameliyat süresinin uzun olması ve cerrahi prosedürlerin zor olması gibi bazı dezavantajları olsa da, ameliyat sonrası daha az ağrı, erken iyileşme ve estetik değer gibi avantajları mevcuttur (1). Laparoskopik ve açık cerrahi arasındaki en büyük fark, laparoskopik cerrahi sırasında kardiyopulmoner sistemde ve hemodinamik değişikliklere neden olabilen pnömoperitoneum oluşmasıdır (2). İntraabdominal hipertansiyon (İAH), majör abdominal cerrahi geçiren ve yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda görülür. İAH ölümcül kardiyovasküler, solunum ve böbrek komplikasyonlarına neden olabilir (3,4). 2004 yılında, World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, İAH'yi, intraabdominal basıncın (İAP) ≥ 12 mmHg olacak şekilde sürekli olan veya tekrarlanan patolojik yükseklik olarak tanımladı (4). Laparoskopik işlemler esnasında karın içi kan akışındaki (makro ve mikro sirkülasyon) değişiklikler, laparoskopik yöntemle özgü İAP ve karbondioksitten büyük ölçüde etkilenir (5). Karbondioksit (CO_2) laparoskopik işlemler sırasında pnömoperitoneum için kullanılan en yaygın gazdır. Pnömoperitoneum sırasında CO_2 'nin hızlı absorpsiyonu hiperkapni ile sonuçlanır ki; bunun sonucunda karın içi organlarda çeşitli hemodinamik değişiklikler meydana gelir. İAP artışına bağlı olarak da; azalmış venöz dönüş, diyafragma elevasyonu ve artmış intratorasik basınç meydana gelir (6).

İlk zamanlarda laparoskopik yöntem sınırlı sayıda ve çeşitte ameliyatlarda kullanılır iken, günümüzde birçok ameliyatta standart tedavi haline gelmiştir. Teknolojik gelişim ile birlikte son yıllarda majör abdominal ameliyatlarda çoğu merkez laparoskopik yaklaşımı tercih etmektedir. Ancak majör abdominal ameliyatlarda artmış ameliyat süresine bağlı olarak İAP artışının hemodinami üzerine olumsuz etkileri meydana gelebilir. Bu çalışmada laparoskopik yapılan kolon ameliyatlarında artmış karın içi basıncın böbrek fonksiyonlarına olan etkilerini araştırdık.

YÖNTEMLER

Ocak 2015- Ocak 2018 tarihleri arasında gastroenteroloji cerrahi kliniğinde benign ve malign nedenler ile kolon cerrahisi yapılan hastalar değerlendirildi. Hastalara ait demografik veriler, ameliyat raporları ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. Ameliyat öncesinde kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve

kronik akciğer hastalığı olan ve intraoperatif cerrahi prosedürü değişen hastalar dışlandı. Hastalar açık ve laparoskopik yöntemle ameliyat edilenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm ameliyatlarda aynı cerrahi ekip tarafından yapıldı. Laparoskopik esnasında karın içi basınç 12 mmHg olarak ayarlandı. Yaş, cinsiyet, ameliyat süresi, preoperatif ve postoperatif 24. saatte alınan kan değerleri [nötrofil, platelet, albumin, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, total bilirubin, üre, kreatinin, c- reaktif protein (CRP)] değerleri SPSS 22 (SPSS Inc., USA) programında değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

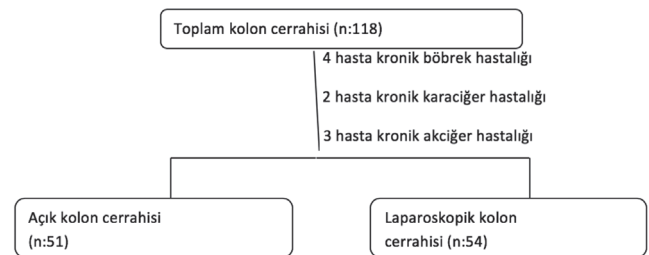
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019.1/6-155 sayılı onay alınmıştır. Retrospektif çalışma olduğundan hastalardan onam alınmadı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T testi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya mevcut tarihler arasında kolon cerrahisi yapılan 118 hasta dahil edildi. Üç hasta kronik akciğer hastalığından, 2 hasta kronik karaciğer hastalığından, 4 hasta kronik böbrek hastalığından, 4 hasta da laparoskopik cerrahiden açık ameliyata geçildiğinden çalışma dışı bırakıldı (Figür 1). Toplamda 51 hasta açık kolon cerrahisi (grup1) ve 54 hasta laparoskopik kolon cerrahisi yapılan (grup 2) olmak üzere 105 hastanın verileri incelendi. Grup 1'de 50 malign 1 benign, grup 2'de 50 malign 4 benign



Figür 1: Çalışmanın profili

olarak bulundu. Genel demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Grup 1 ve grup 2 arasında hastaların yaşları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$). Grup 1 ve grup 2 arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$). Grup 1'de ameliyat süresi grup 2'den anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 2).

Grup 1 ve grup 2 arasında postop nötrofil, platelet, alanin amino transferaz, aspartat amino transferaz, total bilirubin, üre, kreatinin değerlerindeki değişim anlamlı farklılık göstermemiştir ($p<0,05$) (Tablo 3). Grup 1'de postop albümin değerindeki düşüş, grup 2'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Tablo 4). Grup 1'de postop CRP değerindeki artış, grup 2'den anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

		Min - maks	Medyan	Ort. ± SS / n-%
Yaş		24,0-92,0	61,0	59,4±13,6
Cinsiyet	Kadın	67-%63,8		38-%36,2
	Erkek			
Ameliyat süresi		120,0-340,0	200,0	208,5±54,2
Nötrofil		2,1-13,5	4,7	5,0±2,3
PLT		109,0-602,0	256,0	271,1±90,6
Albumin		19,0-53,0	42,0	40,4±8,2
ALT		3,0-70,0	14,0	17,1±10,5
AST		8,0-48,0	19,0	20,4±6,7
Bilirubin		0,1-1,7	0,5	0,6±0,3
Üre		14,0-89,0	31,0	33,5±14,7
Kreatin		0,4-1,3	0,7	0,8±0,4
CRP		3,0-44,0	5,0	9,0±8,0

PLT: Trombosit, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CRP: c-reaktif protein, Min: Minimum, Maks: Maksimum, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

Ort. ± SS/ n-%	Grup 1		Grup 2		p
	Medyan	Ort. ± SS/ n-%	Medyan		
Yaş	61,7±14,8	63,0	57,1±12,2	59,0	0,085 ^t
Cinsiyet	Kadın	17-%33,3	21-%39,6		0,554x ²
	Erkek	34-%66,7	33-%62,3		
Ameliyat süresi	174,3±39,2	160,0	240,0±46,1	240,0	0,000 ^m

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, t: t test, m:Mann-Whitney U test, x²: Ki-kare test

Bu çalışmada, kolon cerrahisinde laparoskopik yaklaşımda uzamış intraabdominal basıncın böbrek fonksiyonlarına olan etkisi, açık cerrahi ile karşılaştırıldı. Açık cerrahi yaklaşıma oranla ameliyat süresi uzun bulundu (ortalama 240/160 dk). Bununla birlikte uzamış ameliyat süresi ile postoperatif böbrek fonksiyon testlerinde açık cerrahiye kıyasla anlamlı yükselme gözlenmedi.

Normal İAP 2-5 mmHg aralığındadır. Ancak obez yetişkinlerde 12 mmHg kadar yüksek olabilir. Uzun süre İAH ≥ 12 mmHg seviyesinde olması İAP'nin kalıcı patolojik değişikliklerine neden olmasına yol açar (1). Ameliyat süresi arttıkça bu basınca maruziyet artmakta ve çeşitli organlarda bu basınca bağlı olarak hemodinamik değişiklikler meydana gelmektedir (7). Her ne kadar böbrekler ekstraperitoneal olsa da, laparoskopi sırasında artan İAP'nin hem renal kan akışında hem de idrar çıkışında azalmaya neden olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (7). Çeşitli hayvan modelleri İAP'nin %12 ila %40 arasında değişen böbrek kan akışındaki düşüşle ilişkili olduğunu göstermiştir (8-11). Lee ve ark. (12) köpeklerde yaptıkları çalışmada karın içi basıncın 7-15 mmHg arasında preoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı fark bulunmayıp basıncın ve sürenin artması ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptadı. Nguyen ve ark. (13) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada laparoskopik ve açık gastrik by-pass olan hastaların sonuçlarını karşılaştırdıklarında postoperatif dönemde üriner çıktı da azalma olmasına rağmen böbrek fonksiyon testlerinde bozulma saptamamıştır. Perez ve ark. (14) 15 mmHg'lik basınç ile oluşturulan pnömoperitoneumda yapılan laparoskopik kolon rezeksiyonları incelediklerinde postoperatif idrar çıkışı ve kreatinin klirensinde bir azalma bulundu, ancak bu durumun düşük dozda dopamin uygulaması ile düzeltilebildiği görüldü. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak laparoskopik kolon rezeksiyonu esnasında açık ameliyat ile kıyaslandığında uzamış ameliyat süresine rağmen böbrek fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi.

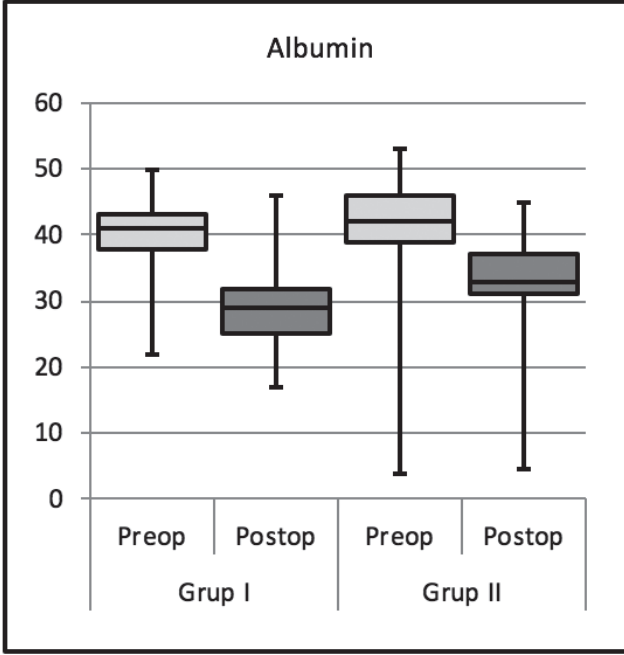
Laparoskopik cerrahi esnasında artmış karın içi basınca bağlı karaciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Bickel ve ark. (15) 1034 olguluk çalışmasında laparoskopik kolesistektomi sonrası hastaların %3,9'unda karaciğer fonksiyon testlerinde minimal artış bulmuşlardır. Jeong ve ark. (16) 121 olguluk laparoskopik kolon rezeksiyonu serisinde karaciğer fonksiyon testlerinde açık ameliyat sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik

Tablo 3: Gruplar arası karşılaştırma					
	Grup 1		Grup 2		p
	Ort. ± SS /n- %	Medyan	Ort. ±. SS / n-%	Medyan	
Nötrofil					
Preop	5,7±2,5	5,1	4,4±2,0	4,0	0,001^m
Postop	10,7±4,1	10,6	8,1±3,8	8,6	0,004^m
Preop / Postop değişim	5,0±5,4	5,3	3,7±3,9	3,9	0,101 ^m
Grup içi değişim p	0,000^w		0,000^w		
PLT					
Preop	301,7±97,4	268,0	242,2±73,6	241,5	0,001^m
Postop	285,7±95,0	269,0	213,7±74,1	206,0	0,000^m
Preop / Postop değişim	-16,0±74,8	-20,0	-28,5±47,4	-33,0	0,105 ^m
Grup içi değişim p	0,076^w		0,000^w		
Albumin					
Preop	40,0±5,8	41,0	40,7±9,9	42,0	0,096 ^m
Postop	28,6±5,4	29,0	33,1±6,3	33,0	0,000^m
Preop / Postop değişim	-11,4±6,3	-12,0	-7,6±8,9	-10,0	0,013^m
Grup içi değişim p	0,000^w		0,000^w		
ALT					
Preop	16,2±9,8	13,0	17,9±11,1	14,5	0,269 ^m
Postop	16,2±11,9	11,5	22,0±17,4	16,0	0,052 ^m
Preop / Postop değişim	0,7±11,4	-1,0	3,8±17,6	0,5	0,441 ^m
Grup içi değişim p	0,727 ^w		0,487 ^w		
AST					
Preop	20,2±7,5	18,0	20,6±5,8	20,0	0,225 ^m
Postop	24,7±15,2	18,5	28,6±18,8	23,0	0,051 ^m
Preop / Postop Değişim	4,9±16,7	0,0	7,9±18,9	2,0	0,347 ^m
Grup içi değişim p	0,199 ^w		0,006 ^w		
Bilirubin					
Preop	0,55±0,30	0,50	0,56±0,27	0,50	0,869 ^m
Postop	0,67±0,33	0,60	0,78±0,79	0,63	0,523 ^m

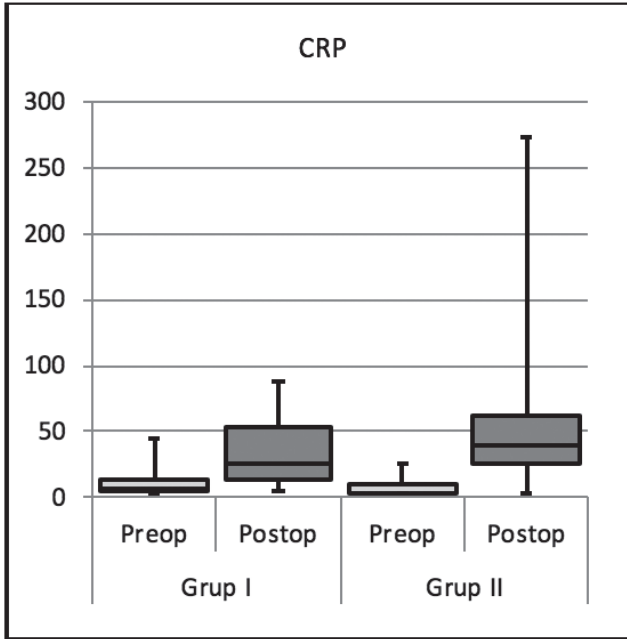
Tablo 3'ün devamı					
Preop / Postop değişim	0,13±0,31	0,10	0,25±0,077	0,10	0,918 ^m
Grup içi değişim p	0,004^w		0,000^w		
Üre					
Preop	33,1±12,3	0,50	33,9±16,7	30,5	0,913 ^m
Postop	0,67±0,33	0,60	30,0±16,1	24,0	0,052 ^m
Preop / Postop değişim	0,13±0,031	0,10	-2,3±12,9	-3,5	0,168 ^m
Grup içi değişim p	0,727 ^w		0,091 ^w		
Kreatin					
Preop	0,7±0,22	0,70	0,85±0,47	0,78	0,051 ^m
Postop	0,8±0,33	0,73	0,97±1,14	0,70	0,517 ^m
Preop / Postop değişim	0,1±0,30	0,10	0,19±1,13	-0,02	0,052 ^m
Grup içi değişim p	0,057 ^w		0,156 ^w		
CRP					
Preop	10,8±9,1	7,0	7,2±6,5	3,0	0,002 ^m
Postop	33,9±23,9	26,0	54,4±48,2	40,0	0,009 ^m
Preop / Postop değişim	22,9±27,9	14,0	47,3±48,8	34,0	0,003 ^m
Grup içi değişim p	0,000^w		0,000^w		
<small>^m: Mann-Whitney U test, ^w: Wilcoxon test, PLT: Trombosit, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CRP: c-reaktif protein</small>					

saptamamışlardır. Benzer sonuçları Nguyen ve ark. (13) laparoskopik gastrik by-pass hastalarında bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak karaciğer fonksiyon testlerinde her iki grup arasında preoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı sonuç bulunmadı.

CRP akut faz proteinlerinin önemli bir temsilcisidir, travma esnasında tutarlı bir tepkiye sahiptir ve akut faz reaktanları için güvenilir genel tarama testi sağlar (17). Sitokin ve CRP seviyeleri, ameliyatın büyüklüğü ve komplikasyonların varlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle cerrahi doku travmasını yansıtmak için objektif biyokimyasal belirteçler olarak kullanılmıştır (18). Kim ve ark. (19) yaptıkları randomize kontrollü 57 olguluk sigmoid kolon rezeksiyon olgularında laparoskopik ve açık ameliyat gruplarında her ikisinde de postoperatif CRP seviyesinde artış görülmüş olup iki grup kıyaslandığında anlamlı



Tablo 4: Albumin değişikliği



Tablo 5: CRP değişikliği

CRP: c-reaktif protein

fark saptanmamıştır. Buna karşın Leung ve ark. (20) ve Delgado ve ark. (21) yaptıkları çalışmada, laparoskopik kolorektal cerrahide açık ameliyat ile kıyaslandığında CRP seviyesinde artışın daha düşük olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada her iki grupta da CRP düzeyi postoperatif

dönemde artmış olarak bulundu. İki grup kendi arasında kıyaslandığında CRP artışı laparoskopik cerrahi grubunda daha düşük bulundu. Postoperatif dönemde CRP'nin daha düşük seviyede artış göstermesi, laparoskopik yaklaşımın açık ameliyata göre daha az travmatik olduğu kanısını desteklemektedir. Plazma albumin değerleri de CRP'de olduğu gibi travmaya sekonder değişiklik göstermektedir. Doğan ve ark. (22) yaptıkları prospektif randomize çalışmada laparoskopik kolesistektomide albumin değeri düşüklüğü açık ameliyata kıyasla daha az etkilendiğini bulmuştur. Literatürde benzer sonuçlar gösterilmiştir (23,24). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak preoperatif döneme göre albumin değerindeki düşüş, açık cerrahi ile kıyaslandığında laparoskopik cerrahi grubunda daha düşük bulunmuştur.

Çalışmanın retrospektif olması, olgu sayısının az olması, malign ve benign hasta randomizasyonun yeterli olmaması, akut faz reaktanlardan az sayıda parametre incelenmesi çalışmamızın sınırlayıcı yönleri idi.

SONUÇ

Kolon ameliyatlarında ameliyat süresi uzun olmasına rağmen, açık cerrahi ile kıyaslandığında laparoskopik cerrahide böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bozulma görülmedi. Akut faz reaktanlarından albumin ve CRP değerindeki değişiklikler açık cerrahiye oranla daha az değişme eğiliminde olması, laparoskopik cerrahinin daha az travmatik olduğunun göstergesi idi. Laparoskopik kolon cerrahisinin açık cerrahiye kıyasla karın içi organlar açısından güvenlidir ve daha az hasarlı sonuçları mevcuttur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019.1/6-155 sayı ile onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma olmasından dolayı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.H.P., Dizayn: H.H.P., Veri Toplama veya İşleme: Ö.Z.S., Analiz veya Yorumlama: H.B., Literatür Arama: Ö.Z.S., Yazan: H.H.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gui-Ae Jeong, Gyu-Seok Cho, Eung-Jin Shin, Moon-Soo Lee, Hyung-Chul Kim, Ok-Pyung Song. Liver function alterations after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2011;17:372-8.
2. Morino M, Giraudo G, Festa V. Alterations in hepatic function during laparoscopic surgery. An experimental clinical study. *Surg Endosc* 1998;12:968-72.
3. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004;30:822-9.
4. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, et al. Results from the International Conference of Experts on Intraabdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 2006;32:1722-32.
5. Gutt CN, Schmandra TC. Portal venous flow during CO₂ pneumoperitoneum in the rat. *Surg Endosc* 1999;13:902-5.
6. Jakimowicz J, Stultiens G, Smulders F. Laparoscopic insufflation of the abdomen reduces portal venous flow. *Surg Endosc* 1998;12:129-32.
7. Schäfer M, Krähenbühl L. Surgical research review. *Surgery* 2001;129:385-9.
8. Cisek LJ, Gobet RM, Peters CA. Pneumoperitoneum produces reversible renal dysfunction in animals with normal and chronically reduced renal function. *J Endourol* 1998;12:95-100.
9. Hashikura Y, Kawaski S, Munakata Y, Hashimoto S, Hayashi K, Makuuchi M. Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. *Surg Endosc* 1994;8:759-61.
10. Shuto K, Kitano S, Yoshida T, Bandoh T, Mitarai Y, Kobayashi M. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs. *Surg Endosc* 1995;9:1173-8.
11. London ET, Ho HS, Neuhaus AMC, Wolfe BM, Rudich AM, Perez RV. Effect of intravascular volume expansion on renal function during prolonged CO₂ pneumoperitoneum. *Ann Surg* 2000;231:195-201.
12. Lee JY, Choi SH. Results of hepatic and renal function tests to different CO₂ pneumoperitoneum conditions: An experimental capnoperitoneum study in dogs. *Res Vet Sci* 2015;101:1-5.
13. Nguyen NT, Perez RV, Fleming N, Rivers R, Wolfe BM. Effect of prolonged pneumoperitoneum on intraoperative urine output during laparoscopic gastric bypass. *J Am Coll Surg* 195:476-83.
14. Perez J, Taura P, Rueda J, Balust J, Anglada T, Beltran J, et al. Role of dopamine in renal dysfunction during laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2002;16:1297-301.
15. Bickel A, Weiar A, Eitan A. Evaluation of liver enzymes following elective laparoscopic cholecystectomy: are they really elevated? *J Gastrointest Surg* 2008;12:1418-21.
16. Jeong GA, Cho GS, Shin EJ, Lee MS, Kim HC, Song OP. Liver function alterations after laparoscopy-assisted gastrectomy for gastric cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2011;17:372-8.
17. Grande M, Tucci GF, Adorasio O, Barini A, Rulli F, Neri A, et al. Systemic acute-phase response after laparoscopic and open cholecystectomy. *Surg Endosc* 2002;16:313-6.
18. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci* 1990;79:161-5.
19. Kim JS, Hur H, Min BS, Lee KY, Chung HC, Kim NK. Inflammatory and Tumor Stimulating Responses after Laparoscopic Sigmoidectomy. *Yonsei Med J* 2011;52:635-42.
20. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF, et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000;231:506-11.
21. Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, García-Valdecasas JC, Pique JM, et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:638-46.
22. Doğan U, Habibi M, Bülbüller N, Ellidağ HY, Mayir B, Çakır T, et al. Effects of different intraabdominal pressure levels on oxidative stress markers in laparoscopic cholecystectomy. *Turk J Surg* 2018;34:212-6.
23. Koksall H, Kurban S. Total oxidant status, total antioxidant status, and paraoxonase and arylesterase activities during laparoscopic cholecystectomy. *Clinics* 2010;65:285-90.
24. Koksall H, Kurban S, Şahin M. The role of ischemia modified albumin in the evaluation of hemodynamic changes in the splanchnic area during laparoscopic cholecystectomy. *Ulus Cerrahi Derg* 2010;26:91-4.

Bakırköy Tıp Dergisi 2019 Sep:15(3):316
Doi: 10.4274/BTDMJB.galenos.2019.00100

The Relationship Between Fetal Nutritional Status and HPA Axis in Neonates

Eda DurmuŐ¹,  zg l Salihog lu¹, Emrah Can², Şebnem Tekin Neijmann³, Sami Hatipođlu¹

Bakırköy Tıp Dergisi 14(4):326-31. Doi: 10.4274/BTDMJB.20170810080107

Şebnem Tekin Neijmann's institution was changed and the institution name was added as follows:

³Bakırk y Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Biochemistry, İstanbul, Turkey