



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2019
Cilt/Volume 57
Sayı/Issue 4
Aralık/December

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yayın Kurulu / Editorial Board



Baş Editör / Editor-in-Chief Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: savasozturkdr@yahoo.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-0961-3810

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açıkalin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: magiacikalin@hotmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-8080-3134

Mustafa Velet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: mustafavelet@yahoo.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-5030-799X

Sami Uzun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: drsamiuzun@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-7843-164X

Esmayücetaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

E-posta: esmayucetas@yahoo.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-4329-7268

Akif Erbin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: akiferbin@hotmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-7147-8288

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Haseki Tıp Bülteni'ne aittir. Yazılı izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and
Publisher
Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication
Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Günay Selimoğlu
Hatice Sever

Proje Asistanları/Project Assistants
Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Melike Eren
Saliha Tuğçe Evin

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Mert Can Köse
Mevlûde Özlem Akgüney

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521

Basım Yeri/Printing at: Uniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 429 10 00

Sertifika No/ Certificate Number:42419

Basım Tarihi/Printing Online Date: Aralık 2019/December 2019

ISSN: 1302-0072 E-ISSN: 2147-2688

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.
International scientific journal published quarterly.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Bülent Acunaş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ali Osman Akdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Muzaffer Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fadullah Aksoy

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aydın Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayriye Esra Ataoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğan Atlıhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Semih Ayta

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Pelin Bağcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Binbay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

N. Çağatay Cimşit

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

Evrin Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Çetin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mahmut Ercan Çetinus

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mahmut Çivilibal

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ayşe Özlem Çokar

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

Cem Dane

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Banu Dane

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayrettin Daşkaya

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Demirhan Dıraçoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

H. Nilgün Selçuk Duru

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Soner Duru

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Süleyman Tevfik Ecdar

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Murat Eevli

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Zehra Zerrin Erkol

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Haldun Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

David Goldsmith

Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hastanesi, Londra, İngiltere

Deniz Göksedef

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Richard J Johnson

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kanbay

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Rümeza Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ahmet Kocakuşak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



Celalettin İbrahim Kocatürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Macit Koldaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Kadir Kotil

İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abdülbaki Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadı Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nahide Onsun

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Gökçen Orhan

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feyza Önder

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Haluk Özkul

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Orhan Özturan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Pehlivanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Jose L. Peiró,

Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Cincinnati, ABD

Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nilüfer Sansoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yıldıray Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatih Selçukbiricik

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özlem Selçukbiricik

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özgür Söğüt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fuat Şar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saliha Şenel

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Tannverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Lütfi Telci

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fikriye Uras

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hüsamettin Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mustafa Yenigün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

Alaaddin Yıldız

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı İstanbul, Türkiye



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki 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. Haseki Tıp Bülteni Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Haseki Tıp Bülteni'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 yayınlamaktadır.

Haseki Tıp Bülteni, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

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

Açık Erişim, "İhakem 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.

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanımı (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak www.hasekidergisi.com adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

Yazışma Adresi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editör yardımcısına yapılmalıdır S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Findızkade - İstanbul - Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve www.hasekidergisi.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazarların görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Aims and Scope



The Medical Bulletin of Haseki is the official scientific journal of the University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. It covers subjects on general medicine, published both in Turkish and English, and is independent, peer-reviewed, international periodical and is published quarterly (March, June, September and December).

The aim of The Medical Bulletin of Haseki is to publish original research papers of highest scientific and clinic value on general medicine. Additionally, educational material reviews on basic developments, editorial short notes and case reports are published.

The Medical Bulletin of Haseki is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** databases.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>.

By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Subscription Information

The Medical Bulletin of Haseki is distributed free of charge to the subscribers in University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital. All notice of change of address should be sent to the editorial officer as immediate as possible. Subscribers, who did not receive an issue within the related period, should inform the editorial officer accordingly. All published volumes in full text can be obtained free of charge at www.hasekidergisi.com. Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki
Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey
Phone: +90 212 529 44 00/1874
Fax: +90 212 530 84 23
Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Permissions

Request for permission for reproduction of the published materials should be made to the editorial office.

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital,
Clinic of Nephrology

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor.

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from www.hasekidergisi.com

Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible from the articles published in the Haseki Medical Bulletin. The Editor, Editorial Board and the Publisher do not accept any responsibility.





Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı öförlere arasından seçilir.

Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanması, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm öförlere bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalarıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com>)'nden seçilmelidir.

Dergi kaynaklarda kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmamalıdır.

Haseki Tıp Bülteni makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Genel Kurallar

Yazılar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre almak gerekir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/imes new roman karakteri ve kenarlarda 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtiği yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1, 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimedenden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiştir bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bildirilmiştir onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bildirilmiştir onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Deneysel hayvan çalışmalarında ise "Guide for the care and use of laboratory animals" (<http://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurullarından etik kurul onay raporu almalıdırlar. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

1) Başlık Sayfası (Sayfa 1): Yazı başlığının, yazarların bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazının adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiyeye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

belirtilmelidir.

2) Özet (Sayfa 2): İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

Özet Bölümü: Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özel bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özel bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdeki bağımsız olarak ele alınmalıdır.

3) Metin (Özeten uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulgularını ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılmayanlar ile sınırları ifade edilmelidir. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, gelecek çalışmalara ilişkin öneriler ile vurgulanmalıdır.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir. (Teşekkür yalnızca "Başlık Sayfası" içerisinde gönderilmelidir.)

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özette ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kişisel görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isimler), yayınlanmamış veri, 19...]

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altından fazla yazının yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sisteme göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

a) Standart Makale: Intiso D, Sanilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

b) Kitap: Gelzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Kitap Bölümü: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

d) Toplantıda Sunulan Makale: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):[24 screens]. Available from-s: URL:<http://www/cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

f) Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler: Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısmında mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

1) Derlemeler: Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir; editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

2) Olgu Sunumları: Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

3) Editöre Mektuplar: Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirmeye yazılabilir. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Instruction to Authors



The Medical Bulletin of Haseki publishes papers on all aspects of general medicine. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor and announcements of congress and meetings are also published. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, is selected from national and international authorities.

Turkish language institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

The authors should guarantee that the manuscripts have not been previously published and/or are under consideration for publication elsewhere. Only those data presented at scientific meetings in form of abstract which do not exceed 200 words may be accepted for consideration, however, the date, name and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. All manuscripts are reviewed by the editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted for publication manuscripts should agree that the editor and the associate editors can make corrections on condition that there are no changes in the main text of the paper. Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges.

The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

General Guidelines

Manuscripts are accepted only online and can be submitted electronically through web site (<http://hasekitip.dergisi.org>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/times, new roman font and with 2.5 cm margins. Abbreviations must be explained clearly in parentheses in their first instance within the text and custom abbreviations should not be used. Numbers 1 to 10 should be given as text (In the two treatment groups the second day) and numbers 11 or bigger given as numbers. However, numbers 1-10 with a descriptive suffix should be given with numbers (1 year) while numbers that start sentences (Fifteen-year-old female patient) should be given as text. The manuscript should not exceed 5000 words in total. All pages of the manuscript should be numbered at the top right-hand corner, except for the title page. Papers should include the necessary number of tables and figures in order to provide better understanding.

The rules for the title page, references, figures and tables are valid for all types of articles published in this journal.

Patients have a right to privacy. When not essential, identifying information, patient names and photographs should not be published, unless the written informed consent of the patient (parent or guardian) has been given.

The patient should, therefore, be given a draft of the paper in order to obtain written informed consent. When not necessary, any identifying details of the patient should not be published. Complete anonymity is difficult to attain, however, informed consent should be obtained if any doubt exists. For example, masking the eye region of a patient's photograph provides incomplete anonymity.

For the experimental, clinical and drug studies having the obligation of being approved by ethical committee and being sent in order to be published in The Medical Bulletin of Haseki, ethical committee approval report being in accordance with the international agreements with Helsinki Declaration revised 2013 is required (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>)) and they should obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethical committee including approval number and the fact that the "informed consent" is given by the patients should be indicated in the "Methods" section. Authors should declare the conflict of interest concerning their articles and the financial supports.

Original Articles

1) Title Page (Page 1): This page should include the titles of the manuscripts, information about the author(s), key words and running titles.

For papers in Turkish language, a title in English should be included. Similarly, articles in English should include a title in Turkish. Key words in English and Turkish, and running titles should also be included in the title page.

The names, affiliated institutions and full addresses of the authors should be given. The author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. As e-mail addresses will be used preferentially for communication, the e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, and if the summary has been published, the time and place of the conference should be denoted on this page.

If any grants or other financial support has been given by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

2) Summary (Page 2): In the second page, summaries of the manuscripts (maximum 200 words for each) and the key words in Turkish and English language should be given.

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. Any abbreviations used must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

3) Text (From the Page 3 or 4, according to the length of the summaries)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The Main Headings of the Text Should be as Follows: Introduction, Methods, Results, Discussion, Study Limitations and Conclusion.

The introduction should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the study should not be discussed in this part.

"Materials and methods" section should be presented in sufficient details to permit the repetition of the work. The statistical methods used should be clearly indicated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

The Discussion section should provide a correct and thorough interpretation of the results. The references should be directly related to the findings of the authors.

Study Limitation should be detailed in the section.

Conclusion section should provide highlighted and interpreted with the study's new and important findings.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any support should be acknowledged in this section. (Acknowledgements should be only send with the "Cover Page".)

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and in the text are taken into consideration separately. Abbreviations of the full terms stated in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

4) References: Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text.

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name)s, unpublished data, 19".

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript. If there are more than 6 authors, abbreviation of "et al." should be used for the authors out of the first three. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

a) Standard Journal Article: Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso L. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25:1189-92.

b) Book: Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

c) Chapter of a Book: Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Kalzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

If more than one editor, editors.

d) Conference Papers: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

e) Journal on the Internet: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):124 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed: December 25, 1999.

f) Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

5) Tables, Graphics, Figures and Pictures: All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given. Abbreviations used should be explained further in the figure's legend. The text of tables especially should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations already published are acceptable if supplied by permission of the authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no grey colors should be used.

Special Sections

1) Reviews: All reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any specialist and experienced authority in the field.

2) Case Reports: Case reports should present important and rare clinical experiences. They should consist of the following parts: introduction, case, discussion.

3) Letters to the Editor: These are views about articles published in this journal. The editor may request responses to the letters. There are no separate sections in the text.

Correspondence

For all correspondence with the editorial board, mail or e-mail addresses given below may be used.

Editor of The Medical Bulletin of Haseki
Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology
Adnan Advar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

Orjinal Araştırmalar

- 339 Eczanelerde Çalışan Personelin Akılcı İlaç Uygulamalarındaki Tutumu: Kesitsel Çalışma**
Buket Demirci, Fatma Çilengir Ayhan, Filiz Abacıgil; Aydın, Türkiye
- 345 Primer Hiperparatiroidide Odaklanmış Paratiroidektomi Etkin midir?**
Sercan Yüksel, Ekrem Ferlengöz, Gamze Çıtlak; İstanbul, Türkiye
- 349 Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Enflamatuvar Belirteçlerin ve Epikardiyal Adipoz Doku Kalınlığının Değerlendirilmesi**
Gamze Aslan, Çağdaş Aslan; İstanbul, Türkiye
- 356 Meme Kanseri Aksilla Metastazini Etkileyen Prediktif Faktörler**
Suat Benek, Cihad Tatar; İstanbul, Türkiye
- 362 Servikal Smear Patolojilerinde Kolposkopik Biyopsinin Önemi**
Mustafa Kemal Günver, Cem Dane, Sevilay Yavuz Doğu; İstanbul, Türkiye
- 366 İleri ve Çok İleri Anne Yaşı Gebeliklerinin Perinatal Sonuçları**
Burcu Dinçgez Çakmak, Befül Dünder, Ülkü Ayşe Türker; Bursa, Türkiye
- 372 Sigaranın Hematolojik Parametreler ve Ferritin Düzeyleri Üzerindeki Rolü**
Rafieye Çiftçiler, Alper Güven, İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, Salih Aksu; Ankara, Türkiye
- 377 Tip 2 Diyabet Tanılı Hastalarda Uygulanan Tedavi Yöntemi ile Hastalardaki Tedaviye Uyum, Yaşam Kalitesi ve Depresyon Arasındaki İlişki**
Ayşe Melike Kara, Tayfun Kara; Antalya, Türkiye
- 386 64 Kesitli BT'de "CC" Yöntemiyle Tespit Edilen Karotid Arter Darlık Şiddetinin Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Korelasyonu**
Ata Turgut, Behice Kaniye Yılmaz, Elif Ergun, Pınar Nercis Koşar; Mardin, İstanbul, Türkiye
- 392 Splenik Enfarkta Bağlı Absenin İnvaziv Tedavisi: On Üç Olgunun Retrospektif Analizi**
Harun Karabacak, Selim Tamam, Şener Balas, Serhat Tokgöz, Kerim Bora Yılmaz, Melih Akıncı, Onur Ergün, Hasan Ali Durmaz, Metin Aydın, Muzaffer Akkoca, Cem Azılı; Ankara, Türkiye
- 396 Uygun Asetil Salisilik Asit Kullanımının Ölümcül Olmayan Kanamalar Üzerine Etkisi**
Mustafa Öztürk, Oğuzhan Ekrem Turan; Erzurum, Trabzon, Türkiye
- 405 Akut Apendisit Nedeniyle Ameliyat Edilen Hastalarda Apendisit Dışı Tanılar**
Mürşit Dinçer, Mahmut Said Değerli, Hüda Ümit Gür, Gamze Çıtlak; Elazığ, İstanbul, Türkiye
- 409 Faset Tropizm Edinsel midir, Yaş ile Bir İlişkisi Var mıdır? MRG Çalışması**
Tuba Selçuk Can, Sevim Özdemir, Behice Kaniye Yılmaz; İstanbul, Türkiye
- 414 Rotator Manşet Yırıklarında Klinik Muayene, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Artroskopi Bulgularının Karşılaştırılması**
Cem Yıldırım, Osman Görkem Muratoğlu, Duran Can Muslu, Ahmet Kamil Ertürk, Mehmet Mesut Sönmez; İstanbul, Düzce, Türkiye
- 421 Hemodiyaliz Hastalarında Hipoalbuminemi ve İlişkili Faktörler: Türkiye'de Altı Merkezli Bir Çalışma**
Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay; Kars, Türkiye

Olgu Sunumları

- 429 Genital Kanamanın Nadir Bir Nedeni: Üretral Prolapsus**
Ufuk Ateş, Günay Ekberli, Coşkun Özbiçer, Anar Gurbanov, Sümeyye Sözdüyar, Murat Çakmak; Ankara, Türkiye
- 432 Dev Hücreli Glioblastomdan Transformasyon Olan Gliosarkom: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması**
Elife Kimiloğlu, Hawa Ceren Ağcakoyunlu, Muhiittin Emre Altunrende, Osman Akdemir; İstanbul, Türkiye
- 436 Yetişkin Bir Hastada Duodenumun Malrotasyonuna Bağlı İntermitan Kusmaya Neden Olan Heterotaksi Polispleni Sendromu**
Tuba Selçuk Can, Behice Kaniye Yılmaz, Yıldırım Savaş; İstanbul, Türkiye
- 441 Travma Sonrası Derialtı Hematomla Prezente Olan Soliter Kalvarial Nörofibroma**
Şevki Gök, Selçuk Göçmen, Tolga Şentürk; İstanbul, Türkiye
- 445 Koruyucu Halkası Sağlamken Çıkık Gelişen Kısırlayıcı Total Kalça Protezi Olgusu**
Doğan Atlıhan, Fatih Günaydın; İstanbul, Ankara, Türkiye

2019 İndeks

- 2019 Hakem Dizini
2019 Yazar Dizini
2019 Konu Dizini

The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



Contents

Original Articles

- 339 Attitudes of Pharmacy Workers on Rational Drug Therapy: A Cross Sectional Survey**
Buket Demirci, Fatma Çilengir Ayhan, Filiz Abacıgil; Aydın, Turkey
- 345 Is Focused Parathyroidectomy Effective in Primary Hyperparathyroidism?**
Sercan Yüksel, Ekrem Ferlengez, Gamze Çıtlak; İstanbul, Turkey
- 349 Assessment of Inflammatory Markers and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Women with Polycystic Ovary Syndrome**
Gamze Aslan, Çağdaş Aslan; İstanbul, Turkey
- 356 Predictive Factors Affecting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer**
Suat Benek, Cihad Tatar; İstanbul, Turkey
- 362 The Importance of Colposcopic Biopsy in Cervical Smear Pathologies Colposcopic Biopsys in Cervical Screening**
Mustafa Kemal Günver, Cem Dane, Sevilay Yavuz Doğu; İstanbul, Turkey
- 366 Perinatal Outcomes of Advanced and Extremely Advanced Maternal Age Pregnancies**
Burcu Dinçgez Çakmak, Betül Dünder, Ülkü Ayşe Türker; Bursa, Turkey
- 372 Effects of Smoking on Hematological Parameters and Ferritin Levels**
Rafiye Çiftçiler, Alper Güven, İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, Salih Aksu; Ankara, Turkey
- 377 Relationship of Treatment Method with Medication Adherence, Quality of Life and Depression in Patients Diagnosed with Type 2 Diabetes**
Ayşe Melike Kara, Tayfun Kara; Antalya, Turkey
- 386 Correlation of the Severity of Carotid Artery Stenosis Identified by 64 Detected CT using "CC" Method with Color Doppler Ultrasound Findings**
Ata Turgut, Behice Kaniye Yılmaz, Elif Ergun, Pınar Nercis Koşar; Mardin, İstanbul, Turkey
- 392 Invasive Management of Abscess Due to Splenic Infarct: A Retrospective Analysis of Thirteen Cases**
Harun Karabacak, Selim Tamam, Şener Balas, Serhat Tokgöz, Kerim Bora Yılmaz, Melih Akıncı, Onur Ergün, Hasan Ali Durmaz, Metin Aydın, Muzaffer Akkoca, Cem Azılı; Ankara, Turkey
- 396 Effects of Inappropriate Acetylsalicylic Acid Use on Non-fatal Bleedings**
Mustafa Öztürk, Oğuzhan Ekrem Turan; Erzurum, Trabzon, Turkey
- 405 Non-appendicitis Diagnoses in Patients Operated Due to Acute Appendicitis**
Mürşit Dinçer, Mahmut Said Değerli, Hüda Ümit Gür, Gamze Çıtlak; Elazığ, İstanbul, Turkey
- 409 Is Facet Tropism an Acquired Status or is It Related with Age? MRI Study**
Tuba Selçuk Can, Sevim Özdemir, Behice Kaniye Yılmaz; İstanbul, Turkey
- 414 Rotator Cuff Tears; Correlation Between Clinical Findings, MRI and Arthroscopic Findings**
Cem Yıldırım, Osman Görkem Muratoğlu, Duran Can Muslu, Ahmet Kamil Ertürk, Mehmet Mesut Sönmez; İstanbul, Düzce, Turkey
- 421 Hypoalbuminemia and Related Factors in Hemodialyzed Patients: A Study of Six Centers in Turkey)**
Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay; Kars, Turkey

Case Reports

- 429 Rare Cause of Genital Bleeding: Urethral Prolapse**
Ufuk Ateş, Günay Ekberli, Coşkun Özbiçer, Anar Gurbanov, Sümeyye Sözdüyar, Murat Çakmak; Ankara, Turkey
- 432 Gliosarcoma Transforming from Giant Cell Glioblastoma: A Case Report and Review of the Literature**
Elife Kımiloğlu, Havva Ceren Ağcakoyunlu, Muhittin Emre Altunrende, Osman Akdemir; İstanbul, Turkey
- 436 Heterotaxy Polysplenia Syndrome Causing Intermittent Vomiting Due to Malrotation of the Duodenum in an Adult**
Tuba Selçuk Can, Behice Kaniye Yılmaz, Yıldırım Savaş; İstanbul, Turkey
- 441 Scalp Neurofibroma Presenting with Hematoma After Trauma**
Şevki Gök, Selçuk Göçmen, Tolga Şentürk; İstanbul, Turkey
- 445 Failure of Constrained Total Hip Arthroplasty with Intact Reinforcement Ring**
Doğan Atlıhan, Fatih Günaydın; İstanbul, Ankara, Turkey

2019 Index

- 2019 Referee Index
2019 Author Index
2019 Subject Index



Eczanelerde Çalışan Personelin Akılcı İlaç Uygulamalarındaki Tutumu: Kesitsel Çalışma

Attitudes of Pharmacy Workers on Rational Drug Therapy: A Cross Sectional Survey

📧 Buket Demirci, 📧 Fatma Çilengir Ayhan*, 📧 Filiz Abacıgil*

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

*Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Eczane çalışanlarının akılcı ilaç uygulamasında rolünü değerlendirmek ve uygulamada eksik kalan noktalara dikkat çekmek.

Yöntemler: Anket formu başlıca Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesinin "Hastane Eczacı Anketi"nde" yer alan sorulara ve önceki çalışmalara dayanmaktadır. Aydın Efeler ilçe merkezinde, 182 gönüllü eczane çalışanı yüz yüze görüşme metoduyla çalışmaya katılmıştır.

Bulgular: Eczane çalışanları %51,1 oranında ilköğretim, ortaokul ve lise mezunudur, %22,5'i eczacılık lisans eğitimine sahiptir. Çalışanların %38,5'i hizmet içi eğitimlere katılmamaktadır ve bunun için zaman yetersizliğini öne sürmektedir. Akılcı ilaç eğitimi aldığını belirtenler %45,8 olup, eğitim almış çalışanların eczaneye başvuran kişilere daha fazla bilgi verdikleri görülmüştür. Ancak, her beş kişiden dördünün eczacılık lisans eğitimi almamasına ve tüm çalışanların akılcı ilaç kullanımı konusunda eğitilmiş olmamalarına karşın, çalışanların %71,3'ünün, eczaneye herhangi bir sağlık sorunu ile gelen kişilere ilaç önerisinde bulunduğu saptanmıştır.

Sonuç: Eczane çalışanları akılcı ilaç kullanımının son aşamasında önemli bir sorumluluk üstlenmiştir. Eğitimlerinin yetersiz olmasına rağmen, hastalara yüksek oranda ilaç önerisinde buldukları dikkat çekmektedir. Bundan dolayı, eczane çalışanlarının eğitimleri bu konuya büyük katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Akılcı ilaç kullanımı, eczacı, eczane personeli, eğitim

Abstract

Aim: To assess the pharmacy workers' role in rational drug therapy and to draw attention to the missing points.

Methods: The questionnaire used in this study was mainly based on the questions included in the "Hospital Pharmacist Survey" prepared by the Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Department of Rational Drug Use as well as previous literature. One hundred and eighty-two voluntary workers attended to face-to-face survey in Aydın/Efeler district.

Results: Fifty-one-point-one percent of the workers had primary or secondary education; only 22.5% of them were bachelor of pharmacy. Thirty-eight-point-five percent stated not having enough time to attend in-service training. It was found that only 45.8% of workers received training on "rational drug use"; and gave more information to patients. Although, 4 of 5 workers were not bachelor of pharmacy and all of them have not taken "rational drug use" education; it was determined that 71.3% of workers recommended medications to patients who come to the pharmacy for any reason.

Conclusion: Pharmacy workers have taken a big responsibility at the last step of "rational drug use". Although, they have not sufficient education, it is remarkable that they recommend medications to patients. Therefore, their training will contribute to rational drug use.

Keywords: Rational drug use, pharmacy, pharmacy workers, teaching

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Buket Demirci, Aydın Adnan Menderes

Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 256 218 20 00 E-posta: drbuketdemirci@gmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0002-3442-5061

Geliş Tarihi/Received: 18 Mart 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 04 Temmuz 2019

Bu çalışma 2017 yılında 19. Ulusal/1. Uluslararası Halk Sağlığı Kongresinde özet poster bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Akılcı ilaç uygulaması için doğru tanının konması, tedavi amaçlarının belirlenmesi, etkinliği kanıtlanmış güvenilir bir tedavinin seçilmesi, hatasız bir reçetenin yazılması, hastaya ilgili talimatların verilerek tedaviye başlanması ve tedavinin takibi gerekir (1). Bu aşamaların birisinde eksiklik olması tıbbi hata olarak tanımlanır, çünkü tedavinin etkinliği ve güvenliği değişir; bu tıbbi hatalar hastane ortamında ya da hastane dışında hastanın zarar görmesine ve önemli oranda tedavi-ilaç harcamalarının artmasına yol açar (2).

Akılcı ilaç uygulamasında sorumluluk, devlete, başlıca hekimler olmak üzere tüm sağlık alanında çalışan personele ve hastaya düşmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1994 yılında yayınlanan "Guide to Good Prescribing" adlı klavuz, 2000 yılında "İyi reçete yazma kılavuzu" olarak Türkçeye çevrilerek, Türkiye'deki akılcı ilaç uygulamalarına da hız verilmiştir (1). Toplumun sağlığı yönünden, iyi eğitim almış bir hekim, hemşire, eczacının rolü ve hekim-eczacı arasındaki iş birliğinin önemi aşıkardır. Buna ilaven, ülkemiz koşullarında ayaktan ilaç uygulamalarında, sadece hekim, hemşire, ebe ve eczacıların değil, eczanede çalışan tüm personelin önemli bir rolü vardır. Şöyle ki, eczanelerin tüm yurttan yaygın olarak bulunması sağlık ile ilgili sorunlarda hastaların en kolay ulaştığı yerler olarak karşımıza çıkmaktadır. Ulaşım, bekleme ve para sorunu olmadan sağlık problemini çözmek isteyen hasta, kalabalık poliklinik ortamında zaman sorunu yaşayan hekime göre, eczane çalışanlarını kendilerine daha yakın hissetmektedir. Eczacılık lisans eğitimi yapsın ya da yapmasın, tüm eczane çalışanları hastanın gözünde aynıdır ve en mahrem sorular için bile danışmanlık talep edilebilmektedir. Eczane çalışanlarının doktorun önerdiği reçeteli ya da reçetesiz ilaçlar hakkında yeterli ve doğru bilgiler vermesi, yan etkiler konusunda farkındalığının olması, klinik-hasta eğitimi almadığını akıldan tutarak ilaç önermemesi, gerektiğinde hastayı hekime yönlendirmesi, akılcı ilaç kullanımında tedavinin başarısını doğrudan etkileyecek unsurlardır. "Eczane kaynaklı hata"ların olması kabul edilemeyeceği gibi, "hasta kaynaklı" hataların engellenmesinde de doğru bilgilendirme yapması gereken eczane çalışanlarına önemli bir sorumluluk düşmektedir (2,4,5).

Amerika'da tıbbi hataların engellenmesi için çalışmalar 1975 yılında başlamıştır, bunların daha kolay anlaşılabilir ve değerlendirilebilir olmasından dolayı hastane tedavilerine odaklanıldığı, hastaların ayaktan tedavisinde önemli olan serbest eczane hatalarının tespitine yönelik çalışmaların ise halen yetersiz olduğu belirtilmiştir (2). Bu çalışma ile eczanelerde çalışan personelin akılcı ilaç uygulamalarındaki tutumlarını belirleyerek, farkındalıklarını artırmayı, bu konuda eksik kalan noktalara dikkat çekmeyi amaçladık.

Yöntemler

Çalışmamız kesitsel tipte anket çalışması olup, çalışma evreni olarak, Aydın ili merkez ilçesi Efeler sınırları içerisinde bulunan ve Aydın Eczacı Odasına kayıtlı olan eczaneler seçilmiştir. Çalışmada örneklem seçimi yapılmamış, Efeler ilçe sınırlarında yer alan tüm eczane çalışanlarına ulaşılması planlanmıştır. İlgili etik kurul onayı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (onay no: 2016/936/21); çalışma izni ise Türk Eczacıları Birliği 21. Bölge Aydın Eczacı Odasından alınmıştır. Anket soruları Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi'nin "Hastane Eczacı Anketi"nde yer alan sorularından ve literatür taraması ile bulunan kaynaklardan derlenerek hazırlanmıştır. Ankette katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ve hastalara ilaçlar hakkında bilgi verme durumlarını belirlemeye yönelik sorular yer almıştır.

Çalışma 1-30 Eylül 2016 tarihleri arasında, mesai saatleri içinde yüz yüze görüşerek, Aydın Eczacı Odasına kayıtlı toplam 102 eczanede, 18 yaş üzerinde ve gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 182 eczane çalışanına ulaşılarak yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (version21) istatistik paket programında, tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, standart sapma ve yüzde kullanılarak analiz edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada ise ki-kare istatistik analizi yapılmıştır.

Bulgular

Sosyo-demografik Bulgular

Araştırmaya toplam 182 katılımcı (%60,4 kalfa, %22,5 eczacı ve %17,1diğer teknik eleman) gönüllü olarak katıldı. Katılımcıların %52,7'si kadın %47,3'ü erkek, yaş ortalaması 35,6±11,7 olarak saptandı. Eğitim düzeyi ise %3,3 ilkökul, %7,1 ortaokul, %40,7 lise, %37,4 lisans, %11,5 yüksek lisans olarak tespit edildi. Mesleki tecrübelerine bakıldığında da 0-10 yıl %45,1; 11-20 yıl %34,1; 21-30 yıl %9,9; 31-40 yıl %7,1; 41-46 yıl %2,2 olduğu görülmüştür.

İlaç Başvuruları ile İlgili Özellikler

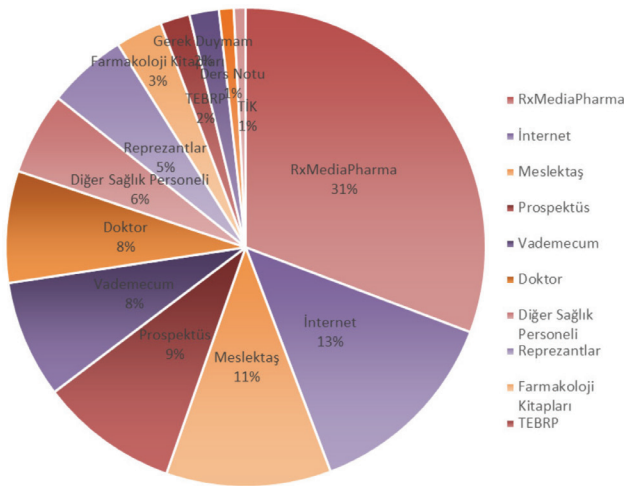
Eczanelere günlük ortalama olarak 79 kişinin başvurduğu ve başvuruların %34'ünün reçetesiz ilaç başvurusu ile olduğu saptanmıştır. Eczane çalışanları, ilaç ile ilgili bilgi almak için en sık bir bilgisayar yazılım programına (%31, RxMediaPharma®) müracaat ederken, bu başvuruları sırasıyla %13 internet, %11 meslektaş, %9 prospektüs, %8 vademecum takip ediyordu (Şekil 1). Katılımcıların %61,5'i meslek içi eğitimlere katılıyorken, meslek içi eğitime katılmayan %38,5'lik grupta eğitime katılmama nedeni %60 oranında vakit bulamamak olarak belirtilmiştir.

Eczane Çalışanlarının Akılcı İlaç Kullanımı ile İlgili Tutumları

Akılcı ilaç kullanımı eğitimi alanların oranı %45,8 almayanların oranı ise %54,2 oranındadır. Eczacıların %65'i, kalfaların %40,7'si, diğer çalışanların %38,7'si akılcı ilaç eğitimi almıştır; araştırmaya katılanların mesleği ve akılcı ilaç kullanımı eğitimi almaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,010$). Akılcı ilaç kullanımı eğitimi alanların %59,5'i bu eğitimi meslek içi eğitimlerden, %20,3'ü lisans eğitiminden, %10,1'i bu konuda düzenlenen özel bir kurstan, %6,3'ü Eczacı Odası ve Türk Eczacıları Birliğinin düzenlediği eğitimlerden, %3,8'i kongrelerde düzenlenen kurslardan aldığını belirtmiştir.

Eczane çalışanlarından "akılcı ilaç kullanımı hakkında eğitim" almayanlar, hastaya ilacın adı, ilaca uyumun önemi, eşdeğer ilaç, özel saklama koşulu gerektiren ilaçların saklama koşulları, hazırlanması-uygulanması farklılık gösteren ilaçlar, kullanılacak doz, günlük kullanım miktarı, kullanım şekli, kullanım nedeni hakkında bilgi verme konusunda, eğitim alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$). Ancak akılcı ilaç kullanımı eğitimlerine katılan eczane personeli, hastalara tedavinin süresi, ilaç etkileşimleri, gıda etkileşimleri, ilacın yan etkileri ve kontrendikasyonları hakkında bilgi verme konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermişlerdir ($p<0,05$). Akılcı ilaç kullanımı eğitimi alan ve almayan çalışanların, hastaya ilaç hakkında bilgi verme durumları Tablo 1'de verilmiştir.

Eczaneye herhangi bir sağlık sorunu ile gelen kişilere çalışanların %71,3'ünün ilaç önerisinde bulunduğu tespit edilmiştir. En çok önerilen ilaçlar %63,9 oranında ağrı kesiciler olup; bunu vitaminler (%59,9), soğuk algınlığı ilaçları (%48,4) ve merhemler (%43,4) takip etmektedir.



Şekil 1. Eczanelerde ilaç ile ilgili bilgi almak için başvuru bilgileri kaynakları.

TEBRP: Türk Eczacıları Birliği web uygulaması

Eczane çalışanlarının en az önerdiği ilaçlar ise antibiyotikler (%11,5) ve göz damlaları (%11,5)'dir (Şekil 2).

Eczane çalışanlarının %79,3'ü hatalı teknik işlemler için hekimle iletişime geçmektedir. Hekimle iletişime geçmeyenlerin ($n=36$) %64'ü böyle bir yetkilerinin olmadığını düşünmektedir. İlaçlar ile ilgili beklenmedik yan etkiler ile ilgili olarak da çalışanların %59,7'si bu güne kadar hiç bildirim yapmamıştır. Bildirim yapan 71 eczane çalışanı (%40,3) ortalama olarak kişi başı 2,66 advers etki bildirimini yapmıştır. Advers etki bildirim oranı %45,3 oranla en sık eczacı odasına yapılmaktadır.

Eczanelerde ilaçların saklama takibi %74,7 oranla belirli aralıklarla sorumlu kişiler tarafından yapılmaktadır. Eczane çalışanlarının %89,1'i formüle ilaç hazırlamaktadır.

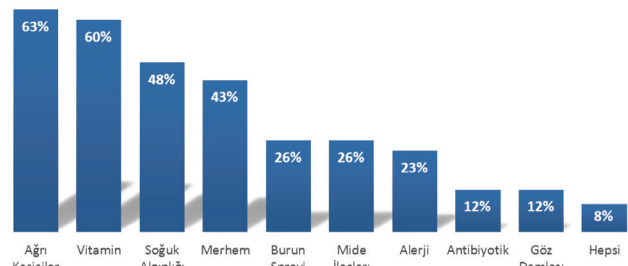
Eczane çalışanlarının %93,5'i T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'ndan ruhsatlı ürünlerin ilaçlardan daha etkin olmadığını, %83,2'si bu ürünlerin ilaçlardan daha pahalı olduğunu düşünmektedir. Eczane çalışanlarının %71,8'i ithal ilaçların daha etkin olmadığını düşünmektedir.

Katılımcıların "Sizce akılcı ilaç kullanımı ile ilgili en büyük sorun ne?" sorusuna cevaplarının başında, halkın eğitim seviyesinin düşüklüğü gelmektedir. Ayrıca, hekim ve eczacı tavsiyesi olmadan, halkın bilinçsizce ilaç tüketiminin çok fazla ve bilgilendirilmelerinin eksik olduğu düşünülmektedir. Bu sorunlara yönelik önerileri sorulduğunda; halkın eğitimine yönelik çeşitli çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bunun için sosyal medya, yazılı ve görsel medya, broşürler, afişler, kamu spotlarının kullanılması, okullarda eğitim verilmesi önerilerinde bulunmuşlardır. Hastaların kendi kendilerine ilaca başlamamaları, doktora başvurmaları gerektiğini belirtmişlerdir. Sağlık çalışanlarının düzenli hizmet içi eğitimleri almalarının ve organize olmalarının gerektiğini beyan etmişlerdir.

Tartışma

Akılcı ilaç kullanımında, ilaç uygulama hataları hekim, hemşire, üretici firma, eczane ve hasta kaynaklı olabilir (2,3). Bu çalışmamızda sadece eczane kaynaklı hatalar üzerine dikkat çekmek istedik.

Çalışma ortamlarında genellikle erkeklerin baskın olduğu ülkemizde, eczanede mesai saatlerinde ulaşılan



Şekil 2. Çalışanlar tarafından önerilen ilaçlar

personelinin %52,7 oranında kadın olması, kadınların bu alanda çalışmayı daha çok tercih etmesinden kaynaklanabilir. Ankara'da hastane eczacıları ile yapılan çalışmada kadın eczacı oranı %82,2, yaş ortalaması da 34 olarak bulunmuştur (6). İstanbul'da bir bölgede ise eczacı kadın oranı %76,9 iken, yaş ortalaması 38,8 olarak belirtilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da 35,6 olarak tespit edilen yaş ortalaması, kısmen genç yaşlarda bir grubun bu meslekte yer aldığını göstermektedir.

Eğitim ile ilgili verileri incelediğimizde, mesai saatlerinde ulaştığımız katılımcıların %48,9'u lisans ve lisansüstü bitirmiş olduklarını ifade etmişlerdir; eczacı lisansı olanların %22,5 olduğunu tespit ettiğimize göre, eczacılardan daha büyük bir %26,4'lük kesim üniversite bitirmiş, eczacı olmadığı halde, eczane çalışanı olarak bulunmaktadır. İlkokul, ortaokul ve lise mezunu olan toplam eczane çalışanı ise %51,1'dir. 2002 yılındaki İstanbul çalışmasında eczacı kalfalarının %44,5 oranında ilkököl mezunu olduğu saptanmıştır (5). Geçen yıllar içinde eczane çalışanlarının mezun oldukları okul düzeyi artmış görülmektedir. Öte

taraftan, çalışmamızın sonuçlarına göre eczaneye mesai saatlerinde bile gidildiğinde, hastaların çoğu zaman eczacı dışındaki çalışanlar ile karşılaştığını söyleyebiliriz. Eczacıların eczanesinde bulunmaması mesleki sorumluluğun suiistimal edilmesidir (4). İstanbul bölgesinden bildirilen 2002 yılına ait bir raporda da eczacıların %32'sinin eczanelerinde bulunmadığı ve ilaç verenlerin ise sadece %40,5'inin eczacı olduğu tespit edilmiştir (5).

Eczanelere günlük ortalama müracaat eden 79 kişinin %34'ü reçetesiz ilaç almak için gelmektedir. 2002 yılında bu oran İstanbul'da nerede ise yarı yarıya olarak ifade edilmiştir (5). Mersin'de 2011 yılında yapılan bir çalışmada da bu oran %31,1 olarak bildirilmiştir (7). Çalışmaya katılanların sadece %22,5 oranında eczacı olduğunu dikkate alırsak, çalışanların %71,3 ünün, eczaneye herhangi bir sağlık sorunu ile gelen kişilere ilaç önerisinde bulunduğunu söylemesi düşündürücüdür. Oysaki reçete verme ve tedaviyi düzenleme yetkisi kanun ile tıp doktorlarına ve diş hekimlerine aittir ve belli kısıtlamalar dahilinde izin verilmektedir. Bulgularımızda, en çok %63,9

Tablo 1. Akılcı ilaç kullanımı eğitimi alan ve almayan çalışanların, hastaya ilaç hakkında bilgi verme durumları

		AİK eğitimi alanlar		AİK eğitimi almayanlar		χ^2	p
		n	%	n	%		
İlacın adı hakkında bilgi verme durumu	Evet	74	91,4	80	84,2	2,042	0,153
	Hayır	7	8,6	15	15,8		
İlacın dozu hakkında bilgi verme durumu	Evet	82	100	93	95,9	3,459	0,126
	Hayır	0	0	4	4,1		
İlacın günlük dozu hakkında bilgi verme durumu	Evet	82	100	96	99	0,850	1,00
	Hayır	0	0	1	1		
İlacın kullanım şekli hakkında bilgi verme durumu	Evet	82	100	96	99	0,850	1,00
	Hayır	0	0	1	1		
İlacın kullanım nedeni hakkında bilgi verme durumu	Evet	70	88,6	80	82,5	1,301	0,254
	Hayır	9	11,4	17	17,5		
İlacın tedavinin süresi hakkında bilgi verme durumu	Evet	73	92,4	66	68,8	14,841	0,000
	Hayır	6	7,6	30	31,3		
İlaç etkileşimleri hakkında bilgi verme durumu	Evet	76	93,8	71	74,7	11,578	0,001
	Hayır	5	6,2	24	25,3		
İlacın gıda etkileşimleri hakkında bilgi verme durumu	Evet	75	93,8	76	80	6,939	0,008
	Hayır	5	6,3	19	20		
İlacın yan etkileri hakkında bilgi verme durumu	Evet	79	96,3	77	81,1	9,838	0,002
	Hayır	3	3,7	18	18,9		
İlacın kontrendikasyonları hakkında bilgi verme durumu	Evet	64	81	61	64,2	6,019	0,014
	Hayır	15	19	34	35,8		
İlaça uyumun önemi hakkında bilgi verme durumu	Evet	66	83,5	71	74	2,343	0,126
	Hayır	13	16,5	25	26		
Eşdeğer ilaç hakkında bilgi verme durumu	Evet	71	89,9	81	85,3	0,830	0,362
	Hayır	8	10,1	14	14,7		
İlacın saklama koşulları hakkında bilgi verme durumu	Evet	81	98,8	94	96,9	0,714	0,400
	Hayır	1	1,2	3	3,1		
İlacın hazırlama ve uygulaması hakkında bilgi verme durumu	Evet	81	100	92	95,8	3,453	0,126
	Hayır	0	0	4	4,2		

AİK: Akılcı ilaç kullanımı, n: Sayı

ağrı kesiciler önerilmekte, bunu vitaminler %59,9 soğuk algınlığı ilaçları %48,4 ve merhemler %43,4 oranında takip etmektedir. Bu arada, antibiyotiklerin ise en az önerilen ilaç grubunda (%11,5) olduğu saptanmıştır. Mersin-2011 çalışmasında en sık reçetesiz alınan ilaçların sırasıyla ağrı kesiciler, sonrasında antibiyotikler ve soğuk algınlığı ilaçları olduğu bildirilmiştir (7). Sağlık Bakanlığının 1 Nisan 2016'dan itibaren reçetesiz antibiyotik satışına yasak getirmesinin, antibiyotik önermeyi ve reçetesiz tüketimini engellemek yönünden etkin olduğu anlaşılmaktadır. En çok önerilen ilaçlar ile ilgili birkaç örnek vermek gerekirse, ağrı kesiciler, reçetesiz ilaç olarak (OTC) satılmalarına rağmen, kolaylıkla hastanın gerçek tedavisini bozabilirler; mide kanamasını tetiklemesi ve hipertansiyon ilaçlarının etkisini azaltması beklenen başlıca yan etkileridir. Kortizon kullanan hastada ya da yaşlılık gibi özel durumlarda kullanımı dikkat edilmesi gereken tedavi kurallarını içerir. Ülkemizde, geri ödeme sisteminin kapsamı daraltılarak vitamin suistimali önlenmeye çalışılsa da maalesef pek çok kişinin vitaminlere olan güveni yüksektir, hastalıklardan korunmak için etkin olduğuna inanılmaktadır. 2018 yılında yayınlanan bir meta-analize göre multivitaminlerin, C ve D vitaminlerinin, beta-karoten, kalsiyum ve selenyumun kalp hastalıkları, kalp krizi ve felç üzerinde koruyucu hiçbir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (8). Aslında, toplumda gıdaların zenginleştirilmesi ve güçlendirilmesi WHO'nun önerdiği şekilde yapılır ve sağlıklı bir kişinin ayrıca multivitamin tableti almasına da gerek yoktur (9). Soğuk algınlığı ilaçları içinde bulundukları semptomimetik aminler nedeniyle hipertansiyon yapma potansiyeline de sahiptir ve anti-hipertansif ilaç kullanan hastanın ilacını etkisiz kılabilirler. Unsal ve ark. (10) yapmış olduğu bir araştırmaya göre de lokal olarak buruna uyguladıklarında dahi, komşuluk yolu ile göz dokularına zarar vermektedir. Örnekleri verilen bu ve benzeri akademik bilgi birikimlerine, eczacılık lisans eğitimi almayan %77,5'lik eczane çalışanı tarafından ulaşılabilmesi ve sonucunda hastaların "akılcı ilaç uygulamaları" ilkelerine göre doğru yönlendirilmesi mümkün değildir. Dahası, çalışanlar %38,5 oranında meslek içi eğitimlere katılmadığını da belirtmiştir. Sadece eczacılara uygulanan Ankara'dan bildirilen bir eğitim anketinde meslek içi eğitimlere hiç katılmam diyenlerde bu oran %22,8, nadiren katılıma diyenlerde %27,2; kongre ve seminerlere hiç katılmayan %27,2, nadiren katılıma %33,6 olarak bildirilmiştir (11). 2005 yılında yapılan çalışmadan günümüze kadar geçen sürede, eczacıların meslek içi eğitimlerinde bir gelişim yakalanmadığını düşünmekteyiz. Çalışanlar, ilaçlarla ilgili bilgi almak için %34 oranında bilgisayardaki ilaç veri tabanına güvenirken; %13'ü internetten baktıklarını, %11'i meslektaşlarına sorduğunu söylemiştir. Bu cevapları biraz daha incelediğimizde, "akılcı ilaç eğitimi" alanların oranı da (%45,8) almayanlara (%54,2)

göre daha düşüktür. "Akılcı İlaç Eğitimi"nin eczacıların bile sadece %65'ine ulaştırılabildiği, çalışmamızın dikkate değer bir diğer önemli noktasıdır. Oysaki akılcı ilaç eğitimi alanların, istatistiksel olarak daha iyi bir hizmet verdiği de çalışmamızın sonucundan da çıkan bir gerçektir. Eczacıların mesleki hizmet içi eğitim eksikliği ve akılcı ilaç konusundaki eksikliği, 2009 yılında yapılan bir toplantıda da dile getirilmiş, mesleki sorunların çözümü için Türk Eczacılar Birliği önderliğinde çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (4). Bu çalışmamız ile de aslında yalnız eczacıların değil tüm eczane personelinin eğitime olan ihtiyacını göz önüne sermiş bulunmaktayız.

2004 yılında Ankara Büyükşehir Belediyesi sınırları içerisindeki hastane eczacılarında yapılan bir çalışmada yan etkilerin raporlanma oranı %13 olarak belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ise 71 eczane çalışanı %40,3 oranında advers etki bildiriminde bulunmuştur. Bu artış çok olumlu bir bulgu olmakla beraber, yan etki bildiriminde eczane çalışanlarına verilen eğitimin artırılması gerektiğini düşünmekteyiz. "Advers ilaç etkisi"nin, "hatalı ilaç uygulaması"ndan ayırımı iyi bir eğitim ile sağlanabilir. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Farmakovijilans Merkezi'nde (TUFAM) sağlık personelinin farmakovijilans konusunda bilinçlenmesi ve advers reaksiyon bildirimini teşvik etmek için çalışmaktadır, her ilde sağlık müdür yardımcısı il sorumlusu olarak görev yapar ve her irtibat noktasında ilgili kişilerin seçildiğini denetler. Bildirimler "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak 15 gün içinde yapılır. 2012 Aralık ayından beride internet ortamından hastalar tarafından bildirim izin verecek şekilde elektronik ortam düzenlenmiştir (12). Çalışmamızda advers etki bildiriminin eczane çalışanları tarafından en sık %45,3 oranında eczacı odasına yapıldığı bildirilmiştir.

Sevindirici olarak bulduğumuz bir konu ise toplumda ithal edilen, pahalı olan ilaçların daha iyi olduğu, gıda takviyelerin çok etkili olduğu şeklindeki günden güne artan yanlış inanışlara karşı, eczane çalışanlarının farklı düşündüğünün saptanmasıdır. Şöyle ki, %93,5'i T.C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığında ruhsatlı ürünlerin ilaçlardan daha etkin olmadığını, %83,2'i bu ürünlerin ilaçlardan daha pahalı olduğunu, %71,8'i ithal ilaçların daha etkin olmadığını düşünmektedir. Gerçekten de fiyatlarına, üretildikleri ülkeye, yapılan reklamlara ve kulaktan kulağa yayılan söylentilere göre kullanılan ilaçlar hakkında karar verilmemelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Akılcı ilaç uygulaması konusunda yaptığımız bu çalışmadan elde edilen veriler beyana dayalıdır. Hastalara verilen bilgilerin doğruluğunu değerlendirecek bir "test" ise sınav anlamına geleceğinden, bulduğumuz konumda ölçme-değerlendirme yapacak hukuki hakkımız olmamasından dolayı uygulanamamıştır. Ayrıca bu

konudaki çalışmaların daha çok diğer sağlık personeli üzerine yoğunlaşmış olması, eczane çalışanları konusunda güncel makalelerin olmaması nedeniyle tartışmamız diğer bölge çalışanlarının durumu ile karşılaştırılamamıştır.

Sonuç

Akılcı olmayan ilaç kullanımı günümüz dünyasının önemli sorunları arasındadır. Mesai saatleri içinde ulaşılan çoğu eczane çalışanı üniversite mezunu olsa bile, eczacı değildir. %38,5 oranında hizmet içi eğitimlere katılmamaktadır. "Akılcı ilaç eğitimleri" eczacılık lisans eğitimi alanların sadece %65'ine ulaşabilmiştir. İlaç ile ilgili bilgi almak için "doktora sorarım" "bir tıbbi farmakoloji kitabından yararlanırım" diye cevap verenlerin sayısı oldukça düşüktür. Buna rağmen %71,3'ü hastaya ilaç önermektedir. Bu sorunların çözülmesinde pek çok eczane çalışanınin ortak görüşü meslek içi eğitimlerin ve denetimlerin artırılması olarak ifade edilmiştir. Nitekim bu çalışmada da akılcı ilaç eğitimi almış çalışanlarda akılcı ilaç konusunda farkındalık daha yüksek bulunmuş, eczaneye başvuran kişilere ilaçların kullanımı ve tüketimi konusunda daha fazla bilgi verdikleri görülmüştür. Akılcı ilaç kullanımını artırabilmek için; Sağlık Bakanlığı denetimi altında eczacı yanında çalışan kişilerin, belli eğitim seviyesinde olmaları, belli aralıklarla sınav yapılarak yeterliliklerinin değerlendirilmesi, halkı uygun şekilde eğitebilecek kadar iyi bir eğitim almalarının halk sağlığı açısından gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Teşekkür

Çalışmanın yapıldığı tarihlerde Halk Sağlığı eğitimi alan, anket uygulamasına katkıları olan tıp öğrencilerimize teşekkür ederiz.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. İskit AB. Akılcı ilaç kullanımı. STED 2016;15:4-5.
2. Hong K, Hong YD, Cooke CE. Medication errors in community pharmacies: The need for commitment, transparency, and research. Res Social Adm Pharm 2019;15:823-6.
3. Uzun Ş, Arslan F. İlaç Uygulama Hataları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:217-22.
4. Akıcı A, Alp Fİ, Dülger GA, ve ark. Serbest Eczanelerde İlaç Sunumu Sürecinde Karşılaşılan Sorunlar: Akılcı İlaç Kullanımı Yönünden Değerlendirme. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2009;29:75-80.
5. Toklu HZ, Akici A, Oktay S, et al. The pharmacy practice of community pharmacists in Turkey. Marmara Pharmaceutical Journal 2010;14:53-60
6. Demir M, Yeğenoğlu S. Ankara'daki Hastane Eczanelerinde Hizmet Veren Eczacıların Durumlarınınin Mesleki Perspektiften Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2005;25:11-21.
7. Yapıcı G, Balıkcı S, Uğur Ö. Birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuranların ilaç kullanımı konusundaki tutum ve davranışları. Dicle Tıp Dergisi 2011;38:458-65.
8. Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. J Am Coll Cardiol 2018;5;71:2570-84.
9. Kahyaoğlu F, Demirci B. Zenginleştirilmiş ve güçlendirilmiş gıdaların sağlık üzerine önemi ve çeşitli ülkelerde uygulanması (The importance of enriched and fortified foods on health and practices in some countries). Bozok Tıp Dergisi 2019;9:164-69.
10. Unsal AIA, Basal Y, Birincioglu S, et al. Ophthalmic adverse effects of nasal decongestants on an experimental rat model. Arq Bras Oftalmol 2018;81:53-8.
11. Eraslan ZB, Şar S. Sürekli Mesleki Eğitimin Serbest Eczacılıkta Önemi Üzerinde Bir Çalışma. Ankara Ecz Fak Derg 2005;34:263-85.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu farmakovijilans irtibat noktası standart çalışma yöntemi esasları 03.02.2015 klavuzu.



Primer Hiperparatiroidide Odaklanmış Paratiroidektomi Etkin midir?

Is Focused Parathyroidectomy Effective in Primary Hyperparathyroidism?

İD Sercan Yüksel, İD Ekrem Ferlengez, İD Gamze Çıtlak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Primer hiperparatiroidi, artmış parathormon (PTH) salınımına bağlı hiperkalsemi ile seyreden endokrin bozukluktur. Tedavisi, hastalıklı bez ya da bezlerin bilateral/unilateral boyun eksplorasyonu veya odaklanmış paratiroidektomi ile çıkarılmasıdır. Bu çalışmadaki amacımız primer hiperparatiroidi nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntemler: Kliniğimizde 2013-2017 yılları arasında primer hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi PTH, kalsiyum, fosfor, albümin, D vitamini seviyeleri, paratiroid sintigrafisi ve/veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, boyun ultrasonografisi bulguları, görüntülemeler arasındaki uyum, ek görüntüleme veya tetkik yapıp yapılmadığı, uygulanan cerrahi teknik, ameliyat sonrası PTH, kalsiyum seviyeleri, patoloji sonuçları, komplikasyon varlığı, ameliyat sonrası altıncı ay PTH ve kalsiyum seviyeleri, persistans veya rekürrens varlığı kaydedildi. Verilerine ulaşılamayan, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Elli dokuz hastanın yaş ortalaması 56±11,2 yıl, kadın/erkek oranı 43/16 idi. Ameliyat öncesi PTH seviyeleri 272±171 ng/L, kalsiyum seviyeleri 11,8±0,68 mg/dL idi. Ortanca takip süresi 22 (3-56) aydı. On hasta (%16,9) semptomatik, 49 hasta (%83,1) asemptomatik idi. Hastaların %50,8'ine odaklanmış cerrahi, %1,7'sine bilateral, %18,6'sına unilateral eksplorasyon uygulandı. Ayrıca hastaların %18,6'sına eşlik eden tiroit patolojisi nedeniyle lobektomi, %10,2'sine bilateral total tiroidektomi yapıldı. Bir olguda paratiroid kanseri şüphesi nedeniyle lobektomi uygulandı.

Sonuç: Ameliyat öncesi tanının doğru konulması, hastalıklı bezin yerinin tespiti primer hiperparatiroidinin cerrahi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bizim serimizde de lokalizasyon çalışmaları titizlikle yapılmakta ve cerrahi başarı giderek artmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Primer hiperparatiroidi, hiperkalsemi, odaklanmış paratiroidektomi, bilateral eksplorasyon

Abstract

Aim: Primary hyperparathyroidism is an endocrine disease characterised by hypercalcemia due to increased parathormone (PTH) secretion. Treatment is surgical excision of pathologic glands by bilateral exploration of the parathyroid glands or focused parathyroidectomy. Our aim was to evaluate the results of patients who underwent parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism.

Methods: Patients, who underwent parathyroid surgery in our clinic between 2013 and 2017, were retrospectively evaluated. Data on demographic characteristics, preoperative PTH, calcium, phosphorus, albumin, and vitamin D levels, parathyroid scintigraphy or single photon emission computed tomography, and neck ultrasonography findings, additional investigations, surgical procedure, postoperative PTH and calcium levels, results of pathological investigations, complications, and persistence and recurrence rates were recorded. Patients with missing data and secondary hyperparathyroidism were excluded.

Results: The median age of 59 patients was 56±11.2 years and the female-to-male ratio was 43/16 preoperative PTH level 272±171 ng/L and calcium level was 11.8±0.68 mg/dL. The median follow-up period was 22 (3-56) months. Ten patients (16.9%) were symptomatic, 49 (83.1%) were asymptomatic. 50.8 of the patients underwent focused parathyroidectomy, 1.7%—bilateral exploration, 18.6%—unilateral exploration. Eighteen-point-six percent underwent thyroid lobectomy and 10.2% underwent bilateral total thyroidectomy due to additional thyroid pathology. Thyroid lobectomy was performed in one patient because of suspicion of parathyroid cancer.

Conclusion: The most important factors affecting the surgical success of primary hyperparathyroidism are the accurate diagnosis before surgery and to accurately identify the localization of the diseased parathyroid gland. Localization studies are carried out meticulously in our series and therefore surgical success is increasing.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, focused parathyroidectomy, bilateral exploration

Giriş

Primer hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinden artmış parathormon (PTH) salınımına bağlı gelişen yüksek serum kalsiyum düzeylerine eşlik eden düşük fosfor düzeyi ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Kalsiyum metabolizmasındaki bozukluk sonucu gelişir. Bir veya nadiren daha fazla bezde büyüme ve artmış PTH salınımı ile ilişkilidir (1).

Primer hiperparatiroidi nedenleri adenom, hiperplazi veya karsinomdur. İnsidansı %0,1-1 arasında bildirilmektedir. Olguların %80-90'ında adenom mevcuttur (2). Paratiroid karsinomu olguların %1'inden azını oluşturur (3).

Primer hiperparatiroidide etkin tedavi, hastalıklı bez ya da bezlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Günümüz teknolojisi ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde de değişiklikler olmuştur. Bilateral boyun eksplorasyonu ile dört bezin birlikte değerlendirilmesi önceleri altın standart cerrahi prosedürken günümüzde giderek artan sıklıkta odaklanmış cerrahi teknikler uygulanmaktadır (1).

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde primer hiperparatiroidi nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda sonuçları değerlendirmek ve cerrahi teknikler açısından bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde 2013-2017 yılları arasında primer hiperparatiroidi tanısıyla ameliyat edilen hastalar etik kurul onayını takiben (onay no: 2017-567) retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi PTH, kalsiyum, fosfor, albümin, D vitamini seviyeleri, paratiroid sintigrafisi ve/veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, boyun ultrasonografisi (USG) bulguları, görüntülemeler arasındaki uyum, ek görüntüleme veya tetkik yapılıp yapılmadığı, uygulanan cerrahi teknik, ameliyat sonrası PTH, kalsiyum seviyeleri, terminal patoloji sonuçları, komplikasyon varlığı, ameliyat sonrası altıncı ay PTH ve kalsiyum seviyeleri, persistans veya rekürrens varlığı kaydedildi.

Verilerine ulaşılamayan, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Takiplerinde yetersizlik saptanan ancak erken dönem takiplerinde persistans bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakılmadı.

2014 sonrası kliniğimizde ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarına göre sintigrafi ve boyun USG bulguları sonucunda net karar verilememesi durumunda hastalara ileri görüntüleme yöntemleri uygulanmakta ve cerrahi strateji buna göre planlanmaktadır. İki görüntüleme yönteminde lokalizasyon uyumu saptanamaması halinde

ince kesit boyun bilgisayarlı tomografisi, boyun manyetik rezonans görüntülemesi ve/veya şüpheli lezyonlardan PTH wash-out yapılmaktadır. Lokalizasyonun tespit edilemediği bir olguda ileri görüntüleme yöntemi olarak florokolin- (pozitron emisyon tomografisi) incelemesi yapılmıştır. Ayrıca cerrahi sırasında çıkarılan dokunun donmuş kesit incelemesi yapılmakta ve dokunun paratiroid bezi olduğu doğrulanarak ameliyat sonlandırılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız cerrahi tekniğin sonuçlara etkisini araştırmaktır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları, normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması ki-kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Yetmiş iki hastaya paratiroid cerrahisi uygulandı. On üç hasta verilerine ulaşılamaması, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle cerrahi uygulanması, geçirilmiş boyun cerrahisi nedenleriyle çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 59 hastanın yaş ortalaması $56 \pm 11,2$ yıl, kadın/erkek oranı 43/16 idi. Ameliyat öncesi ortalama PTH seviyeleri 272 ± 171 ng/L, kalsiyum seviyeleri $11,8 \pm 0,68$ mg/dL idi (Tablo 1). Hastaların ortanca takip süresi 22 (3-56) aydı.

Hastaların cerrahi endikasyonları değerlendirildiğinde, 10 hasta (%16,9) semptomatik, 49 hasta (%83,1) asemptomatik idi. Asemptomatik olguların %71,2'sinde kalsiyum üst sınırından ($>10,5$) 1 mg/dL'den fazlaydı, %28,8'inde 24 saatlik idrar kalsiyumu 400 mg/gün'ün üzerindeydi ve hastaların %49,2'si osteopenik, %20,3'ü osteoporotikti (Tablo 2).

Yirmi sekiz hastanın (%47,4) sintigrafik görüntüleme ve USG bulguları aynı lokalizasyonu gösterirken kalan hastalarda ileri tetkikler uygulanmıştır. Ayrıca 33 hastada (%55,9) ameliyat sırasında donmuş kesit inceleme yapılmış ve cerrahi strateji buna göre belirlenmiştir.

Tablo 1. Ameliyat edilen hastaların özellikleri

Yaş	56,8±11,2
Cinsiyet (K/E)	43/16
Preoperatif PTH	272±171
Preoperatif Ca	11,8±0,6
Postoperatif PTH	21,6±27
Postoperatif Ca	9,2±0,8
K: Kadın, E: Erkek, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum	

Hastaların %50,8'ine odaklanmış cerrahi, %1,7'sine bilateral, %18,6'sına unilateral eksplorasyon uygulandı. Ayrıca hastaların %18,6'sına eşlik eden tiroit patolojisi nedeniyle lobektomi, %10,2'sine bilateral total tiroidektomi yapıldı. Bir olguda paratiroid kanser şüphesi nedeniyle lobektomi uygulandı (Tablo 3).

Bilateral eksplorasyon/unilateral eksplorasyon ve tiroidektomi eşlik eden cerrahi uygulanan hastalarda kür oranı %93,1 iken odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda kür oranı %96,7 idi ($p>0,05$). Tüm serinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda kür oranı %94,9 olarak saptanmıştır.

Hastalar uygulanan cerrahi tekniğe göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 odaklanmış cerrahi uygulanmış hastalar, grup 2 diğer cerrahi tekniklerin uygulandığı hastalar olarak belirlendi. Hastalar karşılaştırıldığında grup 1'in yaş ortalaması grup 2'den daha küçüktü ve preoperatif PTH düzeyleri daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,014$) ($p=0,038$). Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri, endikasyonları karşılaştırıldığında bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). Terminal patoloji sonuçlarında 57 hastada (%96,6) paratiroid adenomu, bir hastada (%1,7) double adenom ve bir hastada (%1,7) normal paratiroid dokusu saptandı. Eş zamanlı tiroidektomi uygulanan 18 hastanın beşinde tiroit patolojisi malign, 13'ünde benign olarak tespit edildi. Bir olguda geçici vokal kord paralizisi izlendi, 14 hastada semptomatik hipokalsemi saptandı ve parenteral

kalsiyum replasmanı yapıldı. Tüm seride bir (%1,7) olguda rekürrens, iki (%3,4) olguda persistans saptandı. Persistans saptanan hastada patoloji sonucu normal paratiroid bezi olduğu halde diğer olguda paratiroid adenomu olarak saptandı. İki grup arasında komplikasyon oranları, rekürrens ve persistans oranları, terminal patolojiler açısından da bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tartışma

Primer hiperparatiroidi insidansı çok yüksek olmadığı halde günümüzde artan sıklıkta tanı konulan bir hastalık olmuştur. Rastlantısal olarak hiperkalseminin daha sık tespit edilmesi nedeniyle sıklığı artmaktadır (4). Elli yaş üzerinde ve kadınlarda daha sık görülmektedir. (5)

Primer hiperparatiroidinin en etkin tedavisi günümüzde cerrahidir (6,7). Primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi uygulama koşulları kılavuzlarda benzer önerilerle tanımlanmıştır. En önemli ve mutlak endikasyon semptomatik hiperkalsemidir. Bunun dışında serum kalsiyum seviyesi üst sınırdan 1 mg/dL ve üzerinde yüksekse, kemik yoğunluğu ölçümünde T-skoru $<-2,5$ ise veya geçirilmiş vertebral fraktür bulgusu varsa, kreatinin klirensi 60 mL/dak'nın altındaysa, 24 saatlik idrarda kalsiyum 400 mg/gün'ün üzerindeyse veya görüntülemelerde nefrolitiazis bulgusu varsa, hasta 50 yaşın altındaysa cerrahi tedavi önerilmektedir (2,5). Bizim serimizde ameliyat endikasyonları 10 hastada

		Sayı	Yüzde
Klinik	Semptomatik	10	%16,9
	Aseptomatik	49	%83,1
Kalsiyum yüksekliği >1 mg/dL	Var	17	%28,2
	Yok	42	%71,2
24 saatlik idrar kalsiyumu (mg/gün)	<400 (mg/gün)	36	%61
	>400 (mg/gün)	17	%28,8
	Yapılmadı	6	%10,2
Kemik yoğunluğu ölçümü	Normal	12	%20,3
	Osteopeni	29	%49,2
	Osteoporoz	12	%20,3
	Yapılmadı	6	%10,2

	Sayı	Yüzde
Odaklanmış cerrahi	30	%50,8
Unilateral eksplorasyon	11	%18,6
Bilateral eksplorasyon	1	%1,7
Lobektomi + paratiroididektomi	11	%18,6
BTT + paratiroididektomi	6	%10,2

BTT: Bilateral total tiroidektomi

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=29)	p değeri
Yaş	53,4±8,8	60,4±12,3	0,014
Cinsiyet (K/E)	24/6	19/10	NS
Preoperatif PTH	226,7±126,1	318,7±200,1	0,038
Preoperatif Ca	11,8±0,71	11,8±0,65	NS
Postoperatif PTH	20,7±18,3	22,5±34,1	NS
Postoperatif Ca	9,08±0,79	9,3±0,86	NS
Kür (%)	%96,7	%93,2	NS
Rekürrens (n)	-	1	NS
Persistans (n)	1	1	NS
Komplikasyon (n)	-	-	NS
Hipokalsemi	8	6	
Tek taraflı paralizisi	-	1	
Hematom	-	1	
Patoloji (n)	-	-	NS
Adenom	29	28	
Double adenom	1	-	
Normal gland	-	1	

K: Kadın, E: Erkek, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum, NS: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan değer, n: Hasta sayısı

(%16,9) semptomatik hiperkalsemi, 49 hastada (%83,1) asemptomatik hiperkalsemi olarak belirlendi. Asemptomatik olguların %71,2'sinde kalsiyum düzeyi üst sınırın 1 mg/dL'den fazlaydı, %28,8'inde idrar kalsiyumu 400 mg/gün'ün üzerindeydi ve hastaların %49,2'si osteopenik, %20,3'ü osteoporotikti. Hastalarımızın %18,6'sı 50 yaş altındaydı.

Literatürde cerrahi teknik karşılaştırmaları birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bilateral eksplorasyon halen deneyimli cerrahlarca düşük komplikasyon oranları ve %95-98 kür oranlarıyla uygulanmaktadır (8). Öte yandan odaklanmış cerrahi de yine literatürde %98'lere varan kür oranlarıyla bildirilmektedir (9,10). Bizim serimizde de bilateral eksplorasyon/unilateral eksplorasyon ve tiroidektomi eşlik eden cerrahiler uygulanan hastalarda kür oranı %93,1 iken odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda kür oranı %96,7 idi. Tüm serinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda kür oranı %94,9 olarak saptanmıştır. Kür oranları açısından iki grup arasında fark saptanmazken sonuçlarımız literatürle uyumludur (8).

Tiroit patolojilerinin grup 2'deki hastalarda daha yüksek oranda eşlik etmesinin nedeni yaş arttıkça tiroit nodülü görülme insidansının literatürle uyumlu olarak daha yüksek olmasına bağlandı (11). Bu grupta paratiroid lokalizasyonu yapılabilmemesine rağmen tiroit patolojisinin eşlik etmesi nedeniyle odaklanmış cerrahi yerine bilateral veya tek taraflı eksplorasyonun daha fazla yapılmış olduğu görüldü.

Odaklanmış cerrahi uygulanan grupta sekiz (%26,6) olguda semptomatik hipokalsemi saptandı. Diğer cerrahi tekniklerin uygulandığı grupta bir (%3,4) olguda geçici tek taraflı vokal kord paralizisi saptanmış, altı (%20,6) olguda semptomatik hipokalsemi izlenmiş ve parenteral kalsiyum replasmanı yapılmıştır. Bizim serimizde tüm olgular değerlendirildiğinde semptomatik hipokalsemi %23,7 saptandı. Literatürde paratiroid cerrahisi sonrası semptomatik hipokalsemi %7 civarında bildirilmektedir (12). Olguların %69,4'ünün osteopenik ve osteoporotik olması dolayısıyla toplumumuzda aç kemik sendromu eğiliminin yüksek olmasının bu duruma neden olduğu düşünüldü.

Sonuç

Ameliyat öncesi tanının doğru konulması, hastalıklı bezin yerinin tespiti primer hiperparatiroidi cerrahi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bizim serimizde de hastaların yönetiminde son yıllarda lokalizasyon çalışmaları titizlikle yapılmakta ve cerrahi başarı giderek artmaktadır.

Ancak kendi serimizi değerlendirdiğimizde hastaların postoperatif aç kemik sendromu olma sıklığı literatürden yüksek saptanmıştır. Bu nedenle toplumumuzda asemptomatik hiperkalsemi titizlikle irdelenmeli ve bu durum erken tanı ile kontrol altına alınmalıdır.

Primer hiperparatiroidide odaklanmış cerrahi, cerrahin deneyimine bağlı olarak benzer kür ve komplikasyon oranlarıyla uygulanabilecek güvenli bir cerrahi tekniktir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Y., G.Ç., E.F. Konsept: S.Y., G.Ç. Dizayn: S.Y., G.Ç. Veri Toplama veya İşleme: S.Y., G.Ç., E.F. Analiz veya Yorumlama: S.Y., G.Ç., E.F. Literatür Arama: S.Y., G.Ç., E.F. Yazan: S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391:168-78.
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151:959-68.
3. Van Heerden JA, Weiland LH, ReMine WH, et al. Cancer of the parathyroid glands. *Arch Surg* 1979;114:475-80.
4. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
5. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
6. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* 2009;146:1006-13.
7. Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg* 2002;137:1022-6.
8. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3595-606.
9. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011;253:585-91.
10. Van Udelsman B, Udelsman R. Surgery in primary hyperparathyroidism: extensive personal experience. *J Clin Densitom* 2013;16:54-9.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2017. *Türkiye Klinikleri* 2017;157:143-54.
12. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000;135:142-7.



Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Enflamatuvar Belirteçlerin ve Epikardiyal Adipoz Doku Kalınlığının Değerlendirilmesi

Assesment of Inflammatory Markers and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Women with Polycystic Ovary Syndrome

© Gamze Aslan, © Çağdaş Aslan*

Koç Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*İstanbul Tüp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) kronik enflamatuvar parametrelerin arttığı bir üreme sistemi düzensizliğidir. Bu çalışmada, PKOS hastalarında epikardiyal adipoz doku (EAD) kalınlığı, enflamatuvar parametrelerin ölçümü ve birbirleriyle olan ilişkilerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Yöntemler: Serumda kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) gibi parametreler ve ekokardiyografik olarak EAD ölçüldü.

Bulgular: Otuz iki kişi PKOS grubuna (ortalama yaş=24±6 yıl), 27 sağlıklı kişi (ortalama yaş=26±3 yıl) ise kontrol grubuna alındı (p=0,08). EAD (p=0,000), abdominal deri altı kalınlığı (p=0,000), C3 (p=0,023), C4 (p=0,039), hsCRP (p=0,026), GGT (p=0,012) ve fibrinojen (p=0,035) kontrol grubuna göre PKOS grubunda anlamlı olarak artmış bulundu. EAD ile vücut kitle indeksi (VKİ) (r=0,84, p=0,000), deri altı kalınlığı (r=0,82, p=0,000), HOMA-IR (r=0,62, p=0,000), hsCRP (r=0,58, p=0,000), C3 (r=0,52, p=0,000), C4 (r=0,44, p=0,000), fibrinojen (r=0,50, p=0,000) arasında pozitif korelasyon saptandı. Lojistik regresyon analizinde; VKİ ve deri altı kalınlığından bağımsız olarak, PKOS ile EAD arasında anlamlı ilişki bulundu. Lineer regresyon analizinde ise; C4, HOMA-IR ve hsCRP'nin EAD ile anlamlı ilişkisi saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda PKOS ile anlamlı ilişkisi bulunan EAD artışının, insülin direnci, C4, hsCRP ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir. Klinikte bu hastalarda EAD ölçümü ile birlikte enflamatuvar parametrelerin düzeyinin değerlendirilmesi, kardiyovasküler riskin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bu ilişkiyi daha net gösterebilecek prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over sendromu, epikardiyal adipoz doku, enflamasyon

Abstract

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS), one of the most common reproductive system disorders in women, is a clinical condition in which chronic inflammatory parameters increase. In this study, we aimed to evaluate the epicardial adipose tissue (EAT) thickness, inflammatory parameters and their relationships with each other by comparing PCOS patients and healthy controls.

Methods: Serum complement 3 (C3) and complement 4 (C4) levels were evaluated and EAT was measured by transthoracic echocardiography.

Results: Thirty-two patients with PCOS (mean age=24±6 years) and 27 healthy controls (mean age=26±3 years) were included in the study. EAT (p=0.000), abdominal subcutaneous thickness (p=0.000), C3 (p=0.023), C4 (p=0.039), hsCRP (p=0.026), GGT (p=0.012) and fibrinogen (p=0.035) levels were significantly increased in the PCOS group compared to the control group. It was found that EAT thickness was positively correlated with body mass index (BMI) (r=0.84, p=0.000), abdominal subcutaneous adipose tissue thickness (r=0.82, p=0.000), HOMA-IR (r=0.62, p=0.000), hsCRP (r=0.58, p=0.000), C3 (r=0.52, p=0.000), C4 (r=0.44, p=0.000), and fibrinogen (r=0.50, p=0.000) levels. In logistic regression analysis, Regardless of the BMI and abdominal subcutaneous thickness, EAT was found to have a significant relationship with PCOS. According to linear regression analysis; C4, HOMA-IR and hsCRP were found to have a significant relationship with EAT.

Conclusion: Increased EAT, which was found to be significantly associated with PCOS, was showed to have a significant relationship with insulin resistance and C4 and hsCRP levels in this study. Clinically, the evaluation of the levels of inflammatory and immune parameters together with the measurement of EAT thickness in PCOS patients may be helpful in determining the cardiovascular risk. Prospective randomized controlled trials are needed to show this relationship more clearly.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, epicardial adipose tissue, inflammation

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) en sık görülen üreme sistemi düzensizliğidir ve üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkilediği düşünülmektedir (1). Polikistik over sendromu, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve/veya kronik oligo-anovulasyon ve/veya ultrasonografik polikistik over görünümü ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanabilir (2). Bu sendromda üreme sistemindeki düzensizliklerin yanı sıra obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların görülme riskinin arttığı belirtilmektedir (3). PKOS bazı araştırmalarda metabolik sendrom öncesi bir durum olarak tanımlanmıştır (4). Yine PKOS'lu hastalarda insülin direnci, metabolik sendromun bir parçası olarak görülebilmektedir (4). Metabolik sendromun vücutta kronik ve subklinik bir enflamasyona yol açtığı düşünülmektedir (5). Benzer şekilde PKOS'lu hastalarda da kronik enflamatuvar bulgular saptanmıştır (6). Vücutta kronik enflamasyon endotel hasarına yol açarak ateroskleroz görülme riskini artırabilir. Nitekim PKOS'ularda erken başlangıçlı ateroskleroz görülme riskinin sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Kompleman, plazma enzim ve efektör proteinlerinden oluşan, patojenleri yok eden ve/veya işaretleyerek retikuloendotelial sistem elemanlarınca fagositozunu sağlayan, basamaklı bir sistemdir. C3 hem klasik hem de alternatif yollarda yer alan, plazmadaki en yüksek konsantrasyonlu kompleman komponentidir. C4 ise, klasik yolda C3'ün aktiflenebilmesi için gerekli olan C4b2b enziminin bir parçasıdır (8). Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde enflamatuvar parametrelerin ve bu süreçte de kompleman aktivasyonunun rol aldığı belirtilmektedir (9). Kompleman faktörlerinin aterosklerotik plaklarda sağlam vasküler dokulara göre daha yüksek düzeylerde yer aldığını gösteren yayınlar vardır (10).

Epikardiyal adipoz doku, kalbin çevresinde miyokart ile visseral perikard arasında yer alan visseral yağ dokusunun bir formudur (11). Günümüzde visseral yağ dokusunun sadece yağ birikimi olmadığı; aynı zamanda vasküler, immünolojik, enflamatuvar yanıtla yol açan enerji metabolizmasında aktif rol alabilen moleküllerin salınımında rolü olduğu, bu sayede endokrin ve metabolik fonksiyonlarda yer aldığı da vurgulanmaktadır (12). Epikardiyal adipoz doku (EAD), visseral adipoz dokuya benzer şekilde hormon, sitokin ve kemokin salınımları göstermektedir (12). EAD klinikte; abdominal visseral adipozite, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom ve subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (11).

Tüm bu nedenlerle çalışmamızda; ateroskleroz, insülin rezistansı ve metabolik sendrom oluşumunda rolleri olabilecek kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4), high sensitif C-reaktif protein (hsCRP), gama glutamil transferaz

(GGT), fibrinojen gibi belirteçlerin, kardiyovasküler risk belirteçlerinden EAD ile ilişkisini ve PKOS'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre nasıl seyrettiklerini araştırmak hedeflenmiştir.

Yöntemler

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya araştırmaya katılmaya gönüllü benzer yaşlarda, 32 PKOS'lu ve 27 sağlıklı kadın alındı. PKOS dışında daha önce tanı almış başka bir hastalığın varlığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, guatr, Cushing sendromu, astım, koroner arter hastalığı romatolojik ve otoimmün hastalıklar gibi) ve düzenli ilaç kullanımını gerektiren tüm medikal koşullar çalışmadan dışlanma kriteri olarak alındı. PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterleri kullanılarak konuldu (2). Tüm katılımcıların demografik verileri kaydedildi. Kan basıncı değerleri, boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi ölçüldü. Hirsutizmin değerlendirilmesinde Ferriman Gallwey skoru kullanıldı.

Çalışma için, Başkent Üniversitesi Hastanesi 2008/AP-987 sayılı onayı alınmıştır.

Laboratuvar Ölçümleri

Biyokimyasal tetkikler, düzenli adet gören katılımcıların menstrüel sikluslarının 3.-7. günleri arasında, kanaması düzensiz olanların ise çalışmaya dahil edildikleri an itibarıyla sikluslarının kaçınıcı gününde olduklarına bakılmaksızın, sabah 08:00-10:00 arasında 12 saatlik açlığı takiben kan alındı.

HsCRP latekse dayalı ileri derecede hassas turbidimetrik bir metot ile ölçüldü. Total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) enzimatik kolorimetrik metot kullanılarak serumda ölçüldü. Serum glukoz seviyeleri heksokinaz metodu kullanılarak ölçüldü. Kan sayımı testi, K3EDTA ile antikoagüle edildikten sonra test edildi.

Östradiol (e2), folikül stimulate edici hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), prolaktin, insülin seviyeleri immünometrik metot kullanılarak çalışıldı. Serbest testosteron testi radioimmünoassay (13) metodu ile serumda ölçüldü. 17-OH- Progesteron testi RIA metodu ile serumda ölçüldü. Fibrinojen Clauss pıhtılaşma metodu ile plazmada ölçüldü. C3 ve C4 immünoturbidimetrik metotlar kullanılarak, serumda ölçüldü.

İnsülin direnci homeostatik model ilişkili insülin rezistans indeksi (HOMA-IR) formülü kullanılarak hesaplandı [açlık insülin (mU/L) x açlık glukozu (mg/dL)/22.5] (14). HOMA-IR \geq 2.5 olması insülin direnci göstergesi olarak alındı (14).

Ultrasonografik Değerlendirme

Tüm ultrasonografik ölçümler Siemens Sonoline Sienna cihazı ile 3,5 mHz ve 6,5 mHz probalar kullanılarak, katılımcıların kanlarının alındığı günlerde yapıldı. Abdominal

deri altı yağ dokusu kalınlığı, umblikusun hemen altından, prob deriye temas ettirilerek-baskı uygulanmadan-deriten, rektus kılıfının ön yüzüne kadar olan bölüm imleçlerle işaretlenerek ölçüldü.

Ekokardiyografik Değerlendirme

Transtoraksik ekokardiyografik incelemeler, ikinci harmonik kabiliyetlere sahip geniş bantlı 3,5 MHz güç çevirici ile donatılmış kardiyak ultrason sistemi (Acuson Sequoia C256, Acuson Siemens, Mountain View, CA, USA) ile çift kör olarak yapıldı. Tüm katılımcılardan Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu (ASE) ve Avrupa Kardiyoloji Birliği (EAE) önerileri doğrultusunda standart 2D ve Doppler ekokardiyografik görüntüler alındı (15). EAD, 2D ekokardiyografide perikardiyal tabakalarda eko-içermeyen bir alanda izlenir. Parasternal uzun ve kısa eksen pencere B-mod görüntülerde diyastol sonunda sağ ventrikül serbest duvarında EAD kalınlığı ölçülerek bu ölçümlerin ortalamaları alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS istatistik programı (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0, SSP Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama (medium) \pm standart sapma veya median (minumum-maksimum) ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Shapiro-Wilk testi, dağılımın normalliğini test etmek için kullanıldı. Normal dağılıma sahip değişkenler Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Homojen dağılımı olmayan değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon testi ile incelendi. Bağımsız değişkenleri belirlemek için lojistik ve lineer regresyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan PKOS hastalarının (ortalama 24 ± 6 yıl) ve sağlıklı kontrol grubu üyelerinin (ortalama 26 ± 3 yıl) yaşları benzerdi ($p = 0,08$). PKOS hastalarının kontrol grubuna göre vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, bel-kalça oranı, deri kalınlığı, Ferriman Gallwey Skoru anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 1). Her iki grubun kan basıncı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değerleri benzerdi. Ekokardiyografik olarak ölçülen EAD, PKOS grubunda [medyan 5,6 (2,7-6,1) mm] kontrol grubuna [medyan 2,6 (2,1-3,7) mm] göre anlamlı olarak artmış izlendi ($p = 0,000$). Biyokimyasal ölçümlerden; total kolesterol, LDL, trigiliserid, TSH, prolaktin, serbest testesteron, DHEA-S, östrodiol, 17-OH progesteron, hemoglobin seviyelerinde her iki grup arasında fark görülmez iken; açlık kan glukozu ($p = 0,000$), GGT ($p = 0,012$), LH ($p = 0,003$), LH/FSH oranı ($p = 0,000$), insülin ($p = 0,031$), HOMA-IR ($p = 0,005$) seviyeleri PKOS

grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. HDL ($p = 0,004$), FSH ($p = 0,002$) düzeyleri PKOS grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Enflamatuvar parametrelerden; hsCRP ($p = 0,026$), C3 ($p = 0,023$), C4 ($p = 0,039$) ve fibrinojen ($p = 0,035$) seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 1).

Korelasyon analizinde; VKİ ($r = 0,84$, $p = 0,000$), bel çevresi ($r = 0,84$, $p = 0,000$), bel-kalça oranı ($r = 0,80$, $p = 0,000$), abdominal deri altı kalınlığı ($r = 0,82$, $p = 0,000$), Ferriman Gallwey skoru ($r = 0,40$, $p = 0,000$), açlık kan glukozu ($r = 0,60$, $p = 0,000$), HOMA-IR ($r = 0,62$, $p = 0,000$), hsCRP ($r = 0,58$, $p = 0,000$), C3 ($r = 0,52$, $p = 0,000$), C4 ($r = 0,44$, $p = 0,000$), fibrinojen ($r = 0,50$, $p = 0,000$) EAD ile pozitif korelasyon gösterirken; HDL ($r = -0,47$, $p = 0,000$) ve FSH ($r = -0,32$, $p = 0,013$) EAD ile negatif korelasyon gösterdi.

Ek olarak, EAD ile korelasyonu dışında C3'ün; C4 ($r = 0,33$, $p = 0,010$), hsCRP ($r = 0,51$, $p = 0,000$), GGT ($r = 0,37$, $p = 0,003$), fibrinojen ($r = 0,40$, $p = 0,002$), HOMA-IR ($r = 0,38$, $p = 0,003$) pozitif yönde korelasyonu; HDL ($r = -0,43$, $p = 0,001$) ile negatif yönde korelasyonu saptandı. Ayrıca C4'ün; hsCRP ($r = 0,27$, $p = 0,034$), fibrinojen ($r = 0,29$, $p = 0,023$), HOMA-IR ($r = 0,28$, $p = 0,031$) ile pozitif korelasyon, HDL ($r = -0,25$, $p = 0,049$) ile negatif yönde korelasyon gösterdiği bulundu.

PKOS'u etkileyebilecek VKİ, abdominal deri altı kalınlığı ve EAD eklenerek yapılan lojistik regresyon analizinde; VKİ ve abdominal deri altı kalınlığından bağımsız olarak PKOS ile EAD arasında anlamlı ilişki izlendi ($p = 0,000$) (Tablo 2). EAD etkileyebilecek C3, C4, HOMA-IR, hsCRP gibi biyokimyasal parametrelerin eklenmesiyle yapılan lineer regresyon analizinde; C4 ($p = 0,039$), HOMA-IR ($p = 0,000$) ve hsCRP'nin ($p = 0,006$) EAD ile anlamlı ilişkisi olduğu bulundu (Tablo 3).

Tartışma

Günümüzde yapılan çalışmalar, PKOS ile metabolik sendromun birçok açıdan içi içe geçtiğini göstermektedir. Bu açıdan bakıldığında bizim çalışmamızda; PKOS grubunda bel çevresi ve açlık glukozu sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek, HDL kolesterol ise anlamlı olarak düşük bulundu. Ek olarak, PKOS grubunda bulunan hastaların %22'sinin metabolik sendrom kriterlerini karşıladığı görüldü. PKOS-metabolik sendrom-kardiyovasküler hastalıklar üçgenine dair literatürde pek çok yayın mevcuttur. Bu yayınlardan, hem Wu ve ark. (16)'nın hem de Atiomo ve ark. (17)'nin yaptığı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan C-reaktif proteinin (CRP) ve fibrinojenin sağlıklı kişilere göre PKOS'lularda daha yüksek olduğunu bulunmuştur. Yine çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark olduğu bulunan ve antioksidan

Tablo 1. Çalışma gruplarının klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları			
Klinik özellikler	PKOS (n=32)	Kontrol (n=27)	p
Yaş (yıl)	24±6	26±3	0,08 [¶]
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27±5,4	23±3	0,001[¶]
Bel çevresi (cm)	83±12,5	73±8,7	0,001[¶]
Bel-kalça oranı	0,76±0,06	0,73±0,05	0,009[¶]
Abdominal deri altı kalınlığı (mm)	42±14	29±8,7	0,000[¶]
Ferriman Gallwey skoru	12,4±6,5	3±2,6	0,000[¶]
Bazal SKB (mm Hg)	110 (100-135)	110 (100-120)	0,955*
Bazal DKB (mm Hg)	70 (60-85)	70 (60-80)	0,622*
Laboratuvar sonuçları			
Açlık serum glukozu (mg/dL)	88±7,8	79±8,0	0,000[¶]
Total kolesterol (mg/dL)	170±32	166±28	0,576 [¶]
HDL (mg/dL)	47±8,7	56±14	0,004[¶]
LDL (mg/dL)	94±26	86±24	0,215 [¶]
Trigliserid (mg/dL)	91±44	74±37	0,103 [¶]
TSH (µIU/mL)	1,46 (0,5-4)	1,5 (0,3-3)	1,00*
Gamma glutamil transferaz (U/L)	14,5 (7-34)	12 (4-48)	0,012*
FSH (mIU/mL)	5,0 (0,7-7)	6,5 (0,8-10)	0,002*
LH (mIU/mL)	6,5 (0,8-21)	4,3 (0,7-12)	0,003*
LH/FSH	1,3 (0,3-5)	0,7 (0,09-3)	0,000*
Prolaktin (ng/mL)	12 (5-65)	16,7 (5-48)	0,121*
Serbest testosteron (pg/mL)	1,1 (0,2-3,1)	0,7 (0,2-3,1)	0,074*
DHEA-S (µg/dL)	256 (73-599)	251 (114-723)	0,939*
Östradiol (pg/mL)	45 (20-374)	42 (20-134)	0,503*
17-OH-progesteron (µgr/mL)	1,1 (0,4-6,8)	1,1 (0,6-2,2)	0,849*
İnsülin (µIU/mL)	5,8 (2,9-51)	5,0 (2-12)	0,031*
HOMA-IR değeri	1,4 (0,5-12)	0,9 (0,3-3)	0,005*
High sensitif C-reaktif protein (mg/L)	2,0 (0,1-9)	0,7 (0,1-3,4)	0,026*
Kompleman 3 (g/L)	1,3±0,2	1,1±0,2	0,023[¶]
Kompleman 4 (g/L)	0,3 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	0,039*
Fibrinojen (mg/dL)	297 (197-528)	252 (199-382)	0,035*
Hemoglobin (g/dL)	13±1	13±1	0,621 [¶]
Ekokardiyografik veriler			
EF (%)	55±2,4	58±4,8	0,663 [¶]
Epikardiyal adipoz doku kalınlığı (mm)	5,6 (2,7-6,1)	2,6 (2,1-3,7)	0,000*
Median (interquartile aralık) veya görülme sıklığı (yüzde) olarak belirtilmiştir. [¶] t-test, *Mann-Whitney U test. PKOS: Polikistik over sendromu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TSH: Tiroit stimüle edici hormon, FSH: Foliküler uyarıcı hormon, LH: Luteinize edici hormon, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA-IR: Homeostaz modeli değerlendirilmesiyle insülin direnci indeksi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu			

Tablo 2. Polikistik over sendromunu etkileyebilecek bazı değişkenlerin lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılması			
Lojistik regresyon analizi (backward stepwise metodu) (sabit Odds oranı=0,516, p=0,000) (n=59)			
Parametreler	Odds oranı	%95 Güven aralığı	p
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	1,539	(0,938-2,526)	0,088
Abdominal deri altı kalınlığı (mm)	0,903	(0,765-1,066)	0,230
Epikardiyal adipoz doku kalınlığı (mm)	0,013	(0,001-0,142)	0,000

Tablo 3. Epikardiyal adipoz doku kalınlığını etkileyebilecek bazı değişkenlerin lineer regresyon analizi ile karşılaştırılması

Lineer regresyon analizi (n=59)					
Parametreler	β katsayısı	Standart hata (β)	t	p	%95 Güven aralığı
C3 kompleman (g/L)	0,152	0,497	1,429	0,139	(-0,28-1,70)
C4 kompleman (g/L)	0,199	1,419	2,112	0,039	(0,15-5,84)
HOMA-IR	0,392	0,060	3,980	0,000	(0,11-0,35)
High sensitif C-reaktif protein (mg/L)	0,302	0,057	2,876	0,006	(0,05-0,27)

HOMA-IR: Homeostaz modeli değerlendirilmesiyle insülin direnci indeksi

olarak glutatyonun ekstraselüler katabolizmasında rol alan GGT'nin insülin rezistansı, enflamasyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (18). PKOS hastalarında yapılan bir başka çalışma ile abdominal obezitenin serbest yağ asiti üretimini artırarak insülin aktivitesini etkilediği ve insülin direnci oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (19). Bizim çalışmamızda insülin rezistansını gösteren HOMA-IR değeri, bel çevresi ve abdominal deri altı kalınlığı sağlıklı kontrollere göre PKOS hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen diğer parametrelerden kompleman faktörlerinin, aterosklerotik süreçte (20), insülin rezistansında (21) ve diyabet gelişiminde (22) rol aldığı belirtilmektedir. Bu durum normalde kompleman sisteminin, membran atak kompleksi oluşturarak patojen hücreyi öldürmek yerine vücudun kendi endotel sistemine de zarar vermesiyle açıklanmaktadır. Yine CRP'nin kompleman sistemini de aktive edip aterosklerotik süreç oluşumunu artırdığı da *in vivo* olarak gösterilmiştir (23). Çalışmamızdaki C3 değerlerinin HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermesi insülin rezistansını desteklemekte, yine enflamatuvar parametrelerden hsCRP, GGT ve fibrinojen ile pozitif korelasyonu ise; enflamatuvar ve immün yanıtın birlikte hareket edebileceğini de desteklemektedir. Snyder ve ark. (24) tarafından yapılmış bir başka çalışmada, C3 değerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark izlenmez iken, ölçülen koroner kalsiyum skoru ile C3 değeri ilişkili bulunmuştur. Yine, Yang ve ark. (25) yaptığı bir başka çalışmada hsCRP'ye göre C3 değerinin, regresyon analizi verilerine göre PKOS hastalarında insülin rezistansını göstermede daha güçlü bir enflamatuvar parametre olduğu bulunmuştur. Buna karşın; bu çalışmadan daha önce, daha az sayıda hasta ile yapılmış bir başka çalışmada, CRP seviyelerinin PKOS hastalarında anlamlı artışının korelasyon analizine göre insülin rezistansı ile ilişkili olduğu, ancak C3 ile bir ilişkisinin saptanmadığı belirtilmiştir (26). Bizim çalışmamızda hem C3 hem de C4, PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış ve ölçülen diğer enflamatuvar parametreler ile pozitif korele olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz EAD daha önce de PKOS hastalarında bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalardan Sahin ve ark. (27) yaptığı çalışmada; nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) seviyeleri ve EAD, PKOS hastalarında değerlendirilmiştir. PKOS ve kontrol grubu arasında NGAL seviyeleri arasında fark görülmez iken; EAD kalınlığının PKOS hastalarında anlamlı olarak arttığı belirtilmiştir (27). Bunun dışında Arpacı ve ark. (28)'nin yaptıkları bir başka çalışmada, PKOS hastalarında EAD kalınlığının arttığı ve VKİ, lipit parametreleri, visseral adipoz doku kalınlığı ile korele olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da EAD kalınlığı kontrol grubuna göre PKOS hastalarında anlamlı olarak artmış ve VKİ, visseral adipoz doku belirteçleri (abdominal deri altı kalınlığı, bel-kalça oranı), hsCRP, C3, C4 değerleriyle pozitif olarak korele bulunmuştur. Bahsedilen bu çalışmalardan farklı olarak ise; çalışmamızda PKOS hastalarında C3, C4 ve EAD ilişkisi ilk kez incelenmiştir.

Yine bizim çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanan fibrinojen seviyelerinin, metabolik sendromlu kişilerde yapılmış bir çalışmada artmış hiperkoagülopatiyle ilişkili olabileceği ve koroner arter hastalığının prediktörlerinden biri olduğu belirtilmiştir (29). PKOS ve metabolik sendrom ilişkisi nedeniyle fibrinojen seviyesi çalışmamızda yüksek saptanmış olabilir.

Yaptığımız çalışmanın kısıtlılıkları; araştırmanın küçük bir örnekleme yapılması ve tanımlayıcı nitelikte olmasıdır. Çalışmamızdaki bulguların etkinliğini göstermek için, daha büyük ölçekli ve prospektif bir çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Tüm bu çalışmalarında desteklediği gibi bizim çalışmamızda da özellikle VKİ artmış ve metabolik sendrom kriterlerini barındıran PKOS hastalarında artan enflamatuvar ve immün yanıtın katkısıyla kardiyovasküler hastalık riskinin artabileceğine dair kanıtlar saptandı. Klinikte karşılaşılabileceğimiz bu gruptaki hastalara karbonhidrat ve lipit fakir diyet, kilo verme, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerileri bu hastaların kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Aynı şekilde, kardiyovasküler risk belirteçlerinden C3, C4, GGT, fibrinojen, hsCRP değerlerinin yüksekliği ve epikardiyal

yağ dokusu kalınlığının artması, bu grup hastalarda daha sıkı yaşam tarzı değişikliği ve medikasyonların gerekebileceğini bize söyleyebilmeleri açısından önemli olabilirler. Bu çalışmanın örneklem büyüklüğünün küçük olması kısıtlılıklarındandır. PKOS hastalarında kardiyovasküler riskin değerlendirilebilmesi ve alınabilecek önlemler açısından daha büyük örneklemelerde yapılacak prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.A, Ç.A Dizayn: G.A, Ç.A Veri Toplama veya İşleme: G.A Analiz veya Yorumlama: G.A Literatür Arama: G.A Yazan: G.A

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Başkent Üniversitesi Hastanesi tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.
4. Lorenz LB, Wild RA. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today's clinician. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:226-43.
5. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:443-9.
6. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5592-6.
7. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-21.
8. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. *TIETZ Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics*. 4 ed; 2006.
9. Buono C, Come CE, Witztum JL, et al. Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:3025-31.
10. Hollander W, Colombo MA, Kirkpatrick B, Paddock J. Soluble proteins in the human atherosclerotic plaque. With spectral reference to immunoglobulins, C3-complement component, alpha 1-antitrypsin and alpha 2-macroglobulin. *Atherosclerosis* 1979;34:391-405.
11. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-9;quiz 417-8.
12. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007;8:253-61.
13. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
14. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
15. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
16. Wu Y, Zhang J, Wen Y, Wang H, Zhang M, Cianflone K. Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein, and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:213-9.
17. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:236-41.
18. Lee MY, Koh SB, Koh JH, et al. Relationship between gamma-glutamyltransferase and metabolic syndrome in a Korean population. *Diabet Med* 2008;25:469-75.
19. Toscani M, Migliavacca R, Sisson de Castro JA, Spritzer PM. Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: a pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007;56:992-7.
20. Oksjoki R, Kovanen PT, Pentikainen MO. Role of complement activation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:477-82.
21. Muscari A, Antonelli S, Bianchi G, et al. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population. *Diabetes Care* 2007;30:2362-8.
22. Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005;54:570-5.
23. Wolbink GJ, Brouwer MC, Buysmann S, ten Berge IJ, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-C-reactive protein complexes. *J Immunol* 1996;157:473-9.

24. Snyder ML, Shields KJ, Korytkowski MT, Sutton-Tyrrell K, Talbott EO. Complement protein C3 and coronary artery calcium in middle-aged women with polycystic ovary syndrome and controls. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:511-5.
25. Yang S, Li Q, Song Y, et al. Serum complement C3 has a stronger association with insulin resistance than high-sensitivity C-reactive protein in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:1749-53.
26. Dehdashtihaghighat S, Mehdizadehkashi A, Arbabi A, Pishgahroudsari M, Chaichian S. Assessment of C-reactive Protein and C3 as Inflammatory Markers of Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *J Reprod Infertil* 2013;14:197-201.
27. Sahin SB, Cure MC, Ugurlu Y, et al. Epicardial adipose tissue thickness and NGAL levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2014;7:24.
28. Arpaci D, Gurkan Tocoglu A, et al. The relationship between epicardial fat tissue thickness and visceral adipose tissue in lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2015;8:71.
29. Durina J, Remkova A. Prothrombotic state in metabolic syndrome. *Bratisl Lek Listy* 2007;108:279-80.



Predictive Factors Affecting Axillary Lymph Node Metastasis in Breast Cancer

Meme Kanserinde Aksilla Metastazini Etkileyen Prediktif Faktörler

© Suat Benek, © Cihad Tatar*

Silivri State Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

*İstanbul Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: The status of axillary lymph node metastasis (ALNM) at diagnosis has been considered as one of the most important prognostic factors for overall and disease-free survival in patients with breast cancer. Determination of breast cancer patients at risk for ALNM is important for treatment planning. The purpose of this study was to determine the factors that affect axillary lymph node involvement in breast cancer in addition to biological and pathological parameters to prevent unnecessary lymph node dissections.

Methods: Immunohistochemical and pathologic features of 131 breast cancer patients, who underwent breast surgery, were investigated retrospectively.

Results: ALNM was detected in 60% (n=79) of patients. In univariate analysis, histological grade, tumor size, lymphovascular invasion, perineural invasion, HER2 positivity and large intraductal component were found to be high risk factors for ALNM. In multivariate analysis, increased tumor size (T1; OR: 0.2, p<0.034) and presence of lymphovascular invasion (OR: 0.2, p<0.001) were found to be independent factors for ALNM.

Conclusion: In our study, presence of lymphovascular invasion and increased tumor size were found to be independent predictive factors for axillary lymph node involvement. In univariate analysis, histological grade, tumor size, lymphovascular invasion, perineural invasion, HER2 positivity and large intraductal component were found to be high risk factors for ALNM. Patients carrying these factors may be included in the higher risk group for lymph node involvement. However, more data is needed to identify the factors that may help to decide for axillary lymph node dissection.

Keywords: Axillar, breast, cancer, lymph node

Öz

Amaç: Aksiller lenf nodülü metastazının (ALNM) tanı anındaki durumu, meme kanseri olan hastaların genel ve hastalısız sağkalımı için en önemli prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. ALNM riski taşıyan meme kanseri hastalarının belirlenmesi, tedavi planı için önemlidir. Bu çalışmamızın amacı meme kanserinde aksiller lenf nodu tutulumunu etkileyen faktörleri gereksiz diseksiyon yapılan hasta grubunu belirlemek idi.

Yöntemler: Meme kanseri nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan 131 meme kanseri hastanın immünohistokimyasal ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi.

Bulgular: ALNM hastaların %60'ında (n=79) saptanmıştır. Univariate analizde histolojik grade, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, HER2 pozitifliği ve geniş intraduktal bileşen ALNM için yüksek riskli bulundu. Multivariate analizde, artmış tümör boyutu (OR: 0,2, p<0,030) ve lenfovasküler invazyon varlığı (OR: 0,2, p<0,001), pozitif ALNM için bağımsız faktörler olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda lenfovasküler invazyon varlığı, artmış tümör boyutu, aksiller lenf nodu tutulumu için bağımsız prediktif faktörler olarak bulundu. Univariate analizde histolojik grade, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, HER2 pozitifliği ve geniş intraduktal bileşen ALNM için yüksek riskli bulundu. Bu faktörleri taşıyan hastalar, lenf nodu tutulumu için daha yüksek risk grubuna dahil edilebilir, ancak aksiller lenf nodu diseksiyonu için karar vermede yardımcı olabilecek faktörleri tanımlamak için daha fazla veri gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aksilla, meme, kanser, lenf nodu

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Suat Benek, Silivri State Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Phone: +90 507 559 88 09 E-mail: cerraahsbenek@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-0774-7695

Received/Geliş Tarihi: 12 January 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 11 February 2019

This study was presented as an oral presentation at the 21th Congress of Turkish National Surgery, 11-15 April 2018, Antalya, Turkey.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Introduction

Today, the most important prognostic factor for breast cancer is the presence of axillary lymph node metastasis (ALNM) and the number of lymph nodes involved (1). If axillary lymph node involvement is absent, the 10-year disease-free life expectancy is 70-80%. However, the presence of axillary lymph node involvement drops the life expectancy to 30% (2,3). In almost all investigations, a direct correlation was found between the number of nodes involved and the course of the disease (4). As the number of affected nodes increases, recurrence risk rises, prognosis becomes worse and the risk of treatment failure increases (5). Axillary lymph node dissection (ALND) is needed for definitive staging. However, it is not necessary in cases where unnecessary dissection may increase morbidity (1). The extent of dissection required for staging is to determine the nodal involvement and the number of lymph nodes retained (1). Complications such as pain, lymphedema, and nerve damage may lead to hesitation for ALND (6). However, axillary staging is considered mandatory in the treatment of breast cancer (7). The specificity and sensitivity of manual examination is low (8). With the introduction of the sentinel lymph node biopsy (SLNB) technique in surgical practice, the views on ALND have changed and complications have reduced. SLNB became standard in patients with negative lymph nodes (9). SLNB requires a multidisciplinary team, an operating room and a long time and has a false negative rate of 15-20% in frozen section (10). These are undesirable features. However, there is no doubt for SLNB today. If the lymph node involvement is correctly detected before the surgery, unnecessary ALND may be avoided. Our aim in this study was to identify some demographic, biochemical, and pathologic parameters that affect axillary lymph node involvement and in this way, to reduce the rate of ALND.

Methods

Patients and Tumor Characteristics

A total of 131 patients, who had undergone surgery due to breast cancer in Haseki Training and Research Hospital between March 2009 and August 2014, were included in this study. Results of the pathological investigations and other identical and biochemical data were analyzed. Ethics committee approval was taken prior to the examination of the records (No: 561). The pathology records and treatment charts of 131 patients were retrospectively reviewed and the patient and tumor characteristics were recorded. The histopathological features we evaluated were tumor size, histological grade (1-3), lymphovascular invasion, perineural invasion, estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)/neu expression, Ki-67

proliferation index, extensive intraductal component (EIC), and axillary lymph node involvement.

To choose the best protocol for treatment, EIC, which is ductal carcinoma *in situ* (DCIS), must occupy greater than 25% of all the area encompassed by the whole infiltrating tumor and DCIS present in grossly normal adjacent breast tissue. If the intraductal tumor is greater than 25% of the whole tumor, mastectomy must be considered and, in this case, breast-conserving surgery should not be performed. The threshold value for Ki-67 index was accepted as 14%.

Statistical Analysis

The IBM SPSS Statistics 22.0 for Windows package program was used to analyze the data (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables were expressed as percentages. Categorical variables between the two groups were compared with the chi-square test. The Pearson's correlation coefficient was used for correlation analysis. Univariate analysis (chi-square test or Fisher's exact test) was used to assess the relationship between clinical and pathological variables and ALNM status. Multivariate logistic regression analysis was performed to adjust the relationship between clinical and pathological variables and ALNM status according to other factors. Adjusted ORs, 95% CIs and p values are presented. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The patient and tumor characteristics are shown in Table 1. One hundred and thirty-one patients (four men, 127 women) were enrolled in this study. The mean age was 57.8 ± 12.2 years (median=52 years, range=33-92 years). Invasive ductal carcinoma was the most common tumor type (78%). Other types were invasive lobular carcinoma, mixed tumors, mucinous breast carcinoma, medullary breast carcinoma, and intracystic papillary carcinoma. The mean number of total lymph nodes removed was 15.3 ± 7.4 . There were 33 (25.1%) patients with T1 tumor, 52 (39.6%) with T2 tumor, 28 (21.3%) with T3 tumor and 18 (13.7%) patients with T4 tumor.

Histologic grade ($p < 0.005$), tumor diameter ($p < 0.007$), perineural invasion ($p < 0.011$), lymphovascular invasion ($p < 0.001$), HER2 positivity ($p < 0.014$), EIC ($p < 0.013$), ER/PR/HER2 subgroups ($p < 0.041$) and number of total lymph nodes ($p < 0.001$) were significantly higher in ALNM-positive patients compared to ALNM-negative patients. However, no significant difference was found between the two groups in terms of age, gender, tumor type, ER status, PR status, and Ki-67 proliferation index (Table 1).

Univariate analysis was performed to determine the relationship between clinical and pathological variables

and ALNM status (Table 2). Six variables were significant in univariate analysis. These findings were lymphovascular invasion (OR: 0.230, $p=0.001$), perineural invasion (OR: 0.386, $p=0.011$), poor histologic grade (OR: 0.364, $p=0.012$), HER2 positivity (OR: 0.374, $p=0.016$), EIC (OR: 0.392, $p=0.013$) and tumor diameter (T1; OR: 0.188, $p=0.021$, T2; OR: 0.2, $p=0.02$). There was no relationship between ER/PR/HER2 subgroups and Ki-67 proliferation index and ALNM.

Multivariate logistic regression analysis was performed for the variables that were found to be statistically significant in the univariate analysis. The relationships

between the six pathological factors and the ALNM status are shown in Table 3. Tumor size (OR: 0.2, $p=0.03$) and presence of lymphovascular invasion (OR: 0.2, $p=0.001$) were found to be independent predictors for ALNM.

Discussion

Tumor diameter is an important and reliable prognostic factor for the risk of relapse in breast cancer and has an important value in the choice of adjuvant treatment, especially in lymph node-negative patients (11). As the diameter increases, the number of axillary lymph nodes involved increases. Larger tumors are more aggressive.

Table 1. Patient and tumor characteristics (n=131)

Factor	Number	Nodule negative n=52	Nodule positive n=79	p
≤50 age	45	18 (34.6%)	27 (34.2%)	0.959
>50 age	86	34 (65.4%)	5 (265.8%)	
Female	127	52 (100%)	75 (94.9%)	0.099
Male	4	0 (0.0%)	4 (5.1%)	
Total number of lymph nodes	-	8.9±3.1	19.6±6.2	0.001
IDC	102	40 (76.9%)	62 (78.5%)	0.789
ILC	12	6 (11.5%)	6 (7.6%)	
ICPC	3	2 (3.8%)	1 (1.3)	
Medullary CA	3	1 (1.9%)	2 (2.5%)	
Mucinous CA	5	1 (1.9%)	4 (5.1%)	
Mixed	6	2 (3.8%)	4 (5.1%)	
Grade 1	20	4 (7.7%)	16 (20.3%)	0.005
Grade 2	61	33 (63.5%)	28 (35.4%)	
Grade 3	50	15 (28.8%)	35 (44.3%)	
T1	33	17 (32.7%)	16 (20.3%)	0.007
T2	52	26 (50%)	26 (32.9%)	
T3	28	6 (11.5%)	22 (27.8%)	
T4	18	3 (5.8%)	15 (19%)	
LVI	94	28 (53.8%)	66 (83.5%)	0.001
PNI	61	17 (32.7%)	44 (55.7%)	0.011
ER positive	106	42 (80.8%)	64 (81%)	0.972
PR positive	94	37 (71.2%)	57 (72.2%)	0.901
HER2 positive	44	11 (31.2%)	33 (41.8%)	0.014
ER/PR+, Her2-	74	36 (69.2%)	38 (48.1%)	0.041
ER/PR+, Her2+	35	7 (13.5%)	28 (35.4%)	
ER/PR-, Her2-	13	5 (9.6%)	8 (10.1%)	
ER/PR, Her2+	9	4 (7.7%)	5 (6.3%)	
Ki-67 positive	75	25 (48.1%)	50 (63.3%)	0.085
EIDC	58	16 (30.8%)	42 (53.2%)	0.013

IDC: Invasive ductal carcinoma, ILC: Invasive lobular carcinoma, ICPC: Intracystic papillary carcinoma, LVI: Lymphovascular invasion (positive), PNI: Perineural invasion (positive), EIDC: Extensive intraductal component (positive), ER: Estrogen receptor, PR: Progesterone receptor, HER2: Human epidermal growth factor receptor 2, CA: Carcinoma

In all the nodal involvement categories, life expectancy decreases as tumor diameter increases (12,13). In their study, Carter et al. (14) used data on 24740 cases of breast cancer recorded in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute, to evaluate 5-year relative survival rates. They found a significant relationship with tumor size and axillary lymph node involvement. In this study, increased tumor diameter was found to be an independent risk factor for axillary lymph involvement. In approximately 70% of patients with

T1/T2 tumors, axillary lymph nodes do not contain tumor (15). The rate of axillary lymph node involvement is 0.1% for DCIS, 3-5% for T1 a tumor, 10-17% for T1b, and 23-45% for T2 tumors (16).

The prognostic value of estrogen and progesterone receptors has been demonstrated in a group of neoplastic diseases, particularly in breast and endometrial carcinoma. ER- and PR-positive tumors respond better to hormone therapy and have better prognosis. 55-65% of primary breast cancer is ER-positive, and 40-60% is PR-positive (17,18). Knight et al. (19) have shown that ER were independent prognostic risk factor for early stage breast cancer and early recurrence. According to data from San Antonio and National Surgical Adjuvant Breast Cancer Project in 2002, the survival advantage was 10% in 5 years. ER is strongly related with cancer-free survival. PR is shown for better endocrine treatment response after recurrence and that is why more related to general survival than ER (20). It has been shown that neu oncogene (C-ERB2=HER2) was an important mediator of cell proliferation and differentiation (21). C-ERB2 positivity was high in histologic grade ER- and PR-negative, lymph node-positive and highly proliferative cancers (21,22).

Perou et al. (23) divided breast cancer into four categories according to their genomic properties and cyokeration structure. In 2001, Sorlie et al. (24) divided the tumors that have been classified as luminal type into two categories: Luminal A and Luminal B. These two molecular subtypes (Luminal A and B) are HER2-positive, basal-like, and normal breast-like tumors. Afterwards, another group, called claudin-low, was added as another subtype. It was also found in this study that there was no significant difference between molecular subtypes. On the other hand, HER2 positiveness was found to be significant for ALNM by using univariate analysis. However, ER and PR positiveness was found to be insignificant.

There is a lymphovascular invasion in one-third of breast neoplasms. Lymphovascular invasion is a negative prognostic factor. In a great deal of studies, it has been reported that lymphovascular invasion, tumor size, and histological grade were strongly associated with ALNM (25). In addition, perineural invasion is usually observed with lymphatic invasion (26).

Regardless of tumor size, EIC-positive tumors are associated with more frequent local recurrences. The 5-year-survival for EIC-positive and -negative tumors is 6% and 24%, respectively (27). Patients with extensive positive intraductal tumor and lymphovascular invasion were less frequently reported for negative surgical borders and higher local recurrences. Therefore, general and cancer-free survival percentages were shown lower in these

Table 2. Univariate analysis of factors associated with axillary lymph node metastasis

Factor	OR (95% CI)	p
Age groups		
≤50 age	-	0.959
>50 age	0.981 (0.470-2.049)	
Total number of lymph nodes	3.454 (0.780-5.406)	0.982
Histological grade		
Grade 1	1.714 (0.490-5.99)	0.399
Grade 2	0.364 (0.166-0.799)	0.012
Tumor size		
T1	0.188 (0.046-0.775)	0.021
T2	0.200 (0.052-0.774)	0.020
T3	0.733 (0.158-3.398)	0.692
LVI	0.230 (0.103-0.515)	0.001
PNI	0.386 (0.186-0.802)	0.011
ER status	0.984 (0.404-2.397)	0.972
PR status	0.952 (0.438-2.068)	0.901
HER2 status	0.374 (0.168-0.834)	0.016
ER/PR+, Her2-	0.8440 (0.210-3.396)	0.812
ER/PR+, Her2+	3200 (0.677-15.136)	0.142
ER/PR-, Her2-	1280 (0.228-7.187)	0.779
Ki-67	0.537 (0.264-1.093)	0.086
EIDC	0.392 (0.188-0.818)	0.013

LVI: Lymphovascular invasion (positive), PNI: Perineural invasion (positive), EIDC: Extensive intraductal component (positive), HER2: Human epidermal growth factor receptor 2, ER: Estrogen receptor, PR: Progesterone receptor, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

Table 3. Multivariate logistic regression analysis showing independent predictive predictors of axillary lymph node metastasis

Factor	Odds ratio (95% CI)	p
Tumor size (T1)	0.2 (0.05-0.89)	0.034
Tumor size (T2)	0.2 (0.05-0.86)	0.030
Tumor size (T3)	0.9 (0.19-4.90)	0.974
Lymphovascular invasion	0.2 (0.08-0.49)	<0.001

CI: Confidence interval

patients (28). In this study, EIC positivity was found to be a significant factor for the presence of axillary metastasis.

Azambuja et al. (29) conducted a meta-analysis of 46 studies involving 12,155 patients. They found that Ki-67/MIB-1 positivity was associated with higher probability of relapse and worse survival in node-negative and node-positive patients. This meta-analysis revealed the prognostic value of Ki-67. Tumors with high Ki-67 expression is more chemosensitive, nevertheless, they have poor prognosis. On the other hand, tumors with low Ki-67 expression are hormonesensitive and good prognosis tumors (30). In our study, Ki-67 proliferation index was not statistically significant. However, it was found to be higher in the ALNM-positive group (63.3%) than in the ALNM-negative group (48.1%).

In our study, it was found in univariate analysis that increased tumor diameter, poor histological grade, presence of lymphovascular invasion, perineural invasion, HER2 positivity, and EIC were important factors. In multivariate analysis, increased tumor size and presence of lymphovascular invasion at the time of diagnosis were independent predictive factors for ALNM. These findings were similar to those in several previous studies (26,31).

Conclusion

Tumor size and lymphovascular invasion and tumor characteristics were found to be independent factors and powerful predictors for risk of ALNM on the multivariate analysis for patients who underwent surgery for breast cancer.

Authorship Contributions

Concept: S.B. Design: S.B. Data Collection or Processing: S.B., C.T. Analysis or Interpretation: S.B., C.T. Literature Search: S.B., C.T. Writing: S.B.

Conflict of Interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Financial Disclosure: This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or non-profit sector.

References

1. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:79-88.
2. Berg JW, Robbins GF. Factors influencing short and longterm survival of breast cancer patients. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122:1311-6.
3. Saez RA, Clark GM, Mc Guire WL. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:99-102.
4. Fisher B, Boyer M, Wickerham DL, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: An NSABP update. *Cancer* 1983;52:1551-7.
5. Nemeto T, Vana J, Bedwani RN, et al. Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American Colloge of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
6. Ernst MF, Voogd AC, Balder W, Klinkenbijnl JH, Roukema JA. Early and late morbidity associated with axillary levels I-III dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;79:151-5.
7. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American college of surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24.
8. Davies GC, Millis RR, Hayward JL. Assessment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980;192:148-51.
9. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer patient. *JAMA* 1996;276:1818-22.
10. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
11. Joensuu H, Toikanen S, Klemi PJ. DNA index and S phase fraction and their combinations as prognostic factors in operable ductal breast carcinoma. *Cancer* 1990;66:331-40.
12. Crowe JR, JP Gordon NH, Shenk RR, Zolliger RM, Brumberg DJ, Shuck JM. Primary tumor size. Relevance to Breast Cancer Survival. *Arch Surg* 1992;127:910-5.
13. Robbins GF, Leis HP Jr, Hutter Rup. A rational approach to and result of women with breast carcinoma. *J Breast* 1997;3:9-13.
14. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
15. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38:366-8.
16. Wong JS, Recht A, Beard CJ, et al. Treatment outcome after tangential radiation therapy without axillary dissection in patients with early stage breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;9:119-32.
17. Tavanssol F. Pathology of the breast. 2nd Ed. Stamford, Connecticut: Appleton Lange 1999;52-3.
18. Giri DD, Dundas SAC, Nothingam JF, Underwood JCE. Oestrogen receptors in benign epithelial lesions and intraductal carcinomas of the breast: An immunohistological study. *Histopathology* 1989;574-84.
19. Knight WA, Livingstone RB, Gregory EJ, Mc Guire WL. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Research* 1977;37:4669-71.

20. Clark GM, Mc Guire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988;15:20-5.
21. Slamon DJ, Godolphin W, James CA, et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
22. Paik S, Byyant J, Park C, et al. Erb B-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Cancer Inst* 1998;90:1361-70.
23. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
24. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869-74.
25. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'Rourke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1994;24:41-7.
26. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994;74:381-400.
27. Topuzlu C. Meme Koruyucu Cerrahi. Sayek İ, editör. *Temel Cerrahi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. p: 959-65.
28. Karanlık H, Özmen V, Asoğlu O, et al. Meme kanseri cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları. *Meme Sağlığı Dergisi* 2006;2:89-95.
29. Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, et al. Ki67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504-13.
30. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010;11:174-83.
31. Harden SP, Neal AJ, Al-Nasiri N, Ashley S, Querci della Rovere G. Predicting axillary lymph node metastases in patients with T1 infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Breast* 2001;10:155-9.



Servikal Smear Patolojilerinde Kolposkopik Biyopsinin Önemi

The Importance of Colposcopic Biopsy in Cervical Smear Pathologies Colposcopic Biopsy in Cervical Screening

Mustafa Kemal Günver, Cem Dane, Sevilay Yavuz Doğu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın-Doğum Polikliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Servikal Pap smear test sonucu düşük ve yüksek derece servikal intraepitelial lezyon (CIN) saptanan hastalarda kolposkopi eşliğinde yapılan biyopsi sonuçlarını değerlendirmek.

Yöntemler: Çalışmamız Haseki Eğitim ve Araştırma Hastane'mizde Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde retrospektif olarak gerçekleştirildi. Pap smear test sonucunda düşük dereceli ve yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon tespit edilen ve ardından kolposkopik biyopsi uygulanan toplam 102 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 102 hasta dahil edildi. Düşük dereceli servikal intraepitelial lezyon bulunan hastaların, kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçları; akantoz ve kronik servisit 36 (%50), CIN I 28 (%38), CIN II-III 8 (%11) idi. Yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon bulunan hastaların kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçları; akantoz ve kronik servisit beş (%16), CIN I dokuz (%30), CIN II-III 16 (%53) idi. Smear sonucu high grade servikal intraepitelial lezyon olan hastalarımızda yaptığımız kolposkopi altında biyopsi sonuçlarının CIN II-III saptanmasında spesifitesi %67, sensitivitesi %80, pozitif prediktif değeri %50 bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlara bakarak, smearın bir tarama testi olduğu, düşük dereceli servikal intraepitelial lezyon veya yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon varlığında mutlaka kolposkopi altında biyopsi ile tanının doğrulanması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Servikal smear, kolposkopik biyopsi, servikal neoplazi

Abstract

Aim: To evaluate the results of colposcopy-guided biopsy in patients diagnosed with low- and high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) identified by Pap smear test.

Methods: A total of 102 patients with low- and high-grade CIN diagnosed by Pap smear test, who underwent colposcopy-guided biopsy in the gynecology and obstetrics outpatient clinics at Haseki Training and Research Hospital, were included in this retrospective study.

Results: One hundred and two patients were included in our study. Colposcopy-guided biopsy results of patients with low-grade and high-grade CIN were as follows: acanthosis and chronic cervicitis-36 (50%) and five (16%), CIN I - 28 (38%) and nine (30%), and CIN II-III - 8 (11%) and 16 (53%), respectively. The specificity and sensitivity of colposcopy-guided biopsy in detecting CIN II-III in patients with high-grade CIN were 67% and 80%, respectively, and the positive predictive value was 50%.

Conclusion: Considering the fact that smear is a screening test, the diagnosis of low-grade and high-grade CIN should be confirmed with colposcopy-guided biopsy.

Keywords: Cervical smear, colposcopic biopsy, cervical neoplasia

Giriş

Serviks kanseri, kadınlarda görülen üçüncü en sık genital kanser türüdür. Diğer kanser türlerinin aksine erken evrede tanı konularak tedavisi yapılabilen genital bir neoplazmdır (1,2). Dünya genelinde serviks kanserinin preinvaziv lezyonlarını saptamak amacıyla Pap smear testi yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Pap smear testinin servikal preinvaziv lezyonları saptamada sensitivitesi %79-100, spesifitesi ise %30-80 arasından olduğundan dolayı Pap smear testi kesin tanı için değil tarama amacıyla kullanılmaktadır (3,4). Anormal Pap smear test sonuçlarının yönetiminde en önemli metot kolposkopik incelemidir. Kolposkopi eşliğinde yapılan direk biyopsi servikal intraepitelial lezyonların tanısında standart yöntem olarak kabul edilmektedir (5,6).

Çalışmamızda, servikal smearlerinde düşük dereceli servikal intraepitelial lezyon (LGSIL) ve yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon (HGSIL) tespit edilen ve ardından kolposkopik biyopsi uygulanan hastalarımızda smear ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

Yöntemler

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın-Doğum Polikliniği'mize rutin muayene için başvuran hastalarımızdan servikal smear alındı. Servikal smear sonuçları LGSIL ve HGSIL tespit edilen hastalarımıza kolposkopi randevusu verildi. Kolposkopik inceleme yapılan ve histopatolojik sonuçlarına ulaşılan toplam 102 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanısal kolposkopi sırasında anormal görünüme sahip alana rastlandığında o bölgeden histopatolojik örnekleme planlandı. Kolposkopik muayene kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapıldı. Lökooplaki ve asetik asitin servikse uygulanması sonrasında aseto-white epitel, atipik damarlanma, mozaik, punktuasyon alanı patolojik olarak kabul edildi. Bu alanlardan servikal biyopsi yapıldı. Hastaların smear sonuçları ve kolposkopi sırasında alınan biyopsilerin sonuçları kaydedildi. Smear sonucu LGSIL ve HGSIL

gelen hastalarımızın kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçlarına göre, CIN'nin sensitivitesi, spesifitesi, pozitif prediktif deperi ve negatif prediktif değeri araştırıldı.

Çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan etik kurul onayı ve hasta onamı alınmamıştır.

Bulgular

Hastalarımızın yaş ortalaması 32,4±4,2 yıl, ortalama gebelik sayısı ise 3,1±1,6 idi. Çalışmada smear sonucu LGSIL ve HGSIL olan 102 hastadan, kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçlarına ulaşıldı. Smear sonuçlarına göre LGSIL gelen hastalarda patolojik kolposkopik bulgu olarak, %15 oranında aseto-white epitel bulduk. Olguların çoğunluğunda normal kolposkopik bulgulara ulaştık. Smearinde HGSIL gelen olgularda patolojik kolposkopik bulgu olarak %40 oranında atipik damarlanma bulduk (Tablo 1). Anormal smear sonuçlarının dağılımı LGSIL 72 (%70), HGSIL 30 (%29) idi. Yüz iki olguda kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçlarının dağılımı akantoz ve kronik servisit 41 (% 40), CIN I 37 (% 36), CIN II-III 24 (% 23) idi (Tablo 2). Smear sonuçları LGSIL bulunan hastaların, kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçları; akantoz ve kronik servisit 36 (%50), CIN I 28 (%38), CIN II-III 8 (%11) ve smear sonuçları HGSIL bulunan hastaların kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçları; akantoz ve kronik servisit beş (%16), CIN I dokuz (%30), CIN II-III 16 (%53) idi (Tablo 3). Smear sonucu LGSIL gelen hastalarımızda yaptığımız kolposkopi altında biyopsi sonuçlarının CIN I için sensitivitesi %77, spesifitesi %33, pozitif prediktif değeri %39 bulundu. Smear sonucu HGSIL olan hastalarımızda yaptığımız kolposkopi altında biyopsi sonuçlarının CIN II-III saptanmasında spesifitesi %67, sensitivitesi %80, pozitif prediktif değeri %50 bulundu.

Tartışma

Bu çalışmada Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın-Doğum Polikliniği'mize başvuran, pap smear sonucu LGSIL ve HGSIL tespit edilen, ardından kolposkopik biyopsi

Tablo 1. LGSIL ve HGSIL olgularının kolposkopi bulguları

	n	Normal kolposkopik bulgu	Lökooplaki	Aseto-white epitel	Atipik damarlanma	Mozaik	Puntuasyon alanı
LGSIL	72	53	2	11	3	1	2
HGSIL	30	2	4	10	12	1	1

LGSIL: Düşük dereceli servikal intraepitelial lezyon, HGSIL: Yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon, n: Hasta sayısı

Tablo 2. Kolposkopi altında alınan biyopsi sonuçlarının dağılımı

Akantoz ve kronik servisit	41 (%40)
CIN I	37 (%36)
CIN II-III	24 (%23)
Toplam	102

CIN: Servikal intraepitelial lezyon

Tablo 3. Anormal smear ve kolposkopi altında biyopsi sonuçlarının karşılaştırılması

Smear	Biyopsi			
	Akantoz ve kronik servisit	CIN I	CIN II-III	Toplam
LGSIL	36	28	8	72
HGSIL	5	9	16	30
Toplam	41	37	24	102

LGSIL: Düşük dereceli servikal intraepitelial lezyon, HGSIL: Yüksek dereceli servikal intraepitelial lezyon, CIN: Servikal intraepitelial lezyon

uygulanan 102 hastanın patolojik sonuçlarını sunmayı amaçladık. Çalışmamızda LGSIL bulunan hastalarda CIN I %38 ve CIN II-III %11 oranında bulduk. Smear'ında HGSIL bulunan hastalarda ise CIN I %30, CIN II-III %53 oranında bulduk.

Smear de patolojik bulguların yönetimi tarama programının amacına ulaşması için önem arz etmektedir. Pap smearin sensitivitesi yapılan bazı çalışmalarda %30'a kadar düşebilmektedir (7,8). Dolayısı ile Pap smear sonucunda elde edilen patolojik bulguların kolposkopi eşliğinde alınan biyopsiler ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

CIN, eğer tedavi edilmez ise servikal kansere ilerleme potansiyeline sahiptir. Bu dönüşüm sitolojik anomali türünün derecesi ile korelasyon gösterir (9,10). Saptanan düşük dereceli displazilerin kendiliğinden gerilemesi muhtemelken, yüksek dereceli olanlar servikal kansere daha yüksek oranda ilerleyebilmektedir. Tarama programının temel hedefi CIN üç olgularının tespit edilmesidir (11).

Sitolojik anomali içeren Pap test sonucunda serviksiz kolposkopik muayenesi; lezyonun tespiti ve uygun yerden biyopsi alınmasına izin verir. Sadece kolposkopik gözlem yapılması yüksek dereceli CIN lezyonlarının yaklaşık olarak üçte birinin tanısının atlanmasına yol açabilmektedir (10,12-14). Dolayısıyla klinik pratikte kolposkopi eşliğinde direk biyopsi CIN'nin yönetiminde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (10,12-14).

LGSIL yüksek oranda human papillomavirus (HPV) enfeksiyonunu işaret eder. Yapılan bir çalışmada LGSIL lezyonlarda onkojenik HPV DNA pozitif olma oranı %76,6 bulunmuştur (15). ASC-US'a göre daha ileri bir lezyondur ve mutlaka kolposkopi gerektirir. Çalışmamızda smearinde LGSIL gelen hastalarda 11 hastada (%15) oranında aseto-white epitel saptarken, HGSIL gelen olgularda 10 hastada (%40) atipik damarlanma bulduk. Olguların çoğunda kolposkopik bulgular normal olarak değerlendirildi. LGSIL saptanan hastalarda yapılan kolposkopi eşliğinde biyopside CIN II ve daha yüksek gradeli lezyon oranı %12-16 seviyelerindedir (15). Bizim çalışmamızda LGSIL bulunan hastaların, kolposkopi altında alınan biyopsilerinde; akantoz ve kronik servisit %50 oranında, CIN I %38 ve CIN

II-III %11 oranında bulduk. Bu değerler literatürdeki verilen değerlere benzerdir.

HGSIL serviks kanseri açısından yüksek risk taşımaktadır (16). Bir çalışmada HGSIL bulunan hastalarda CIN II-III saptanma oranı %53-66 seviyelerindedir (17). Bizim çalışmamızda HGSIL saptananların biyopsi sonucunda histopatolojik olarak CIN I %30, CIN II-III %53 oranında bulundu. Biyopsilerin %16'sında akantoz ve kronik servisit saptandı. Bizim bulduğumuz CIN II-III oranı literatürle uyumlu bulundu.

Saha ve Thapa (18) Pap smear sonucu patoloji saptanan olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini karşılaştırmışlardır. Smear sonucu LGSIL gelen olguların %86'sında CIN I tespit etmişlerdir. HGSIL'de ise CIN II-III oranı %66 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise LGSIL gelen hastaların %38'inde CIN I gözlemlendi. HGSIL gelen hastalarda ise CIN II-III görülme oranı %53 idi. Saha ve Thapa (18) çıkan sonuçlara göre LGSIL ve HGSIL sitolojik tanı hastaların tümüne kolposkopik inceleme tavsiye etmişlerdir.

Literatür incelendiğinde konvansiyonel Pap smear sitolojik incelemenin CIN I lezyonları saptamada sensitivitesi %50-75, spesifitesi ise %80, CIN II-III lezyonlar için ise %55-90 ve %96 olarak bildirilmektedir (3). Ülkemizden yapılan bir çalışmada kolposkopinin LGSIL'yi belirlemedeki sensitivitesi %100, spesifitesi %40, pozitif prediktif değeri %40, negatif prediktif değeri %100 olarak bulundu (19). Aynı çalışmada kolposkopinin HGSIL'yi belirlemedeki sensitivitesi %87, spesifitesi %50, pozitif prediktif değeri %77, negatif prediktif değeri ise %66 olarak bulundu. Bizim yaptığımız çalışmada smear sonucu LGSIL gelen hastalarımızda yaptığımız kolposkopi altında biyopsi sonuçlarının CIN I'yi belirlemedeki sensitivitesi %77, spesifitesi %33, pozitif prediktif değeri %39 bulundu. Smear sonucu HGSIL olan hastalarımızda yaptığımız kolposkopi altında biyopsi sonuçlarının CIN II-III belirlemede ki spesifitesi %67, sensitivitesi %80, pozitif prediktif değeri %50 bulundu.

Sonuç

Çalışmamızda; smear sonucu, LGSIL olup, kolposkopi altında biopsi sonucu CIN II-III olan hastaların oranı %11 idi. Smear sonucu HGSIL olup, kolposkopi altında biyopsi sonucu akantoz ve kronik servisit %16, CIN I %30 bulundu. Bu sonuçlara bakarak, smearin bir tarama testi olduğu, LGSIL veya HGSIL varlığında mutlaka kolposkopi altında biyopsi ile tanının doğrulanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Sitolojik anomali içeren Pap test sonucunda serviksiz kolposkopik muayenesi; lezyonun tespiti ve uygun yerden biyopsi alınmasına izin verir. Dolayısıyla klinik pratikte kolposkopi eşliğinde biyopsinin CIN'nin yönetiminde altın standart yöntem olarak kabul

edilmektedir (10,12-14). Bu sayede gerçekte var olan bir hastalığı atlamak, ya da gereksiz müdahalelerden kaçınmak mümkün olacaktır. Sonuç olarak serviks kanserini uygun aralıklarla yapılan smear kontrolleri ile preinvaziv dönemdeyken saptayıp önlemek mümkündür. Servikal tarama programları uygun aralıklarla bütün popülasyonu kapsayacak şekilde uygulanmalı ve toplum serviks kanserine karşı bilinçlendirilmelidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.K.G., C.D. Dizayn: M.K.G., C.D. Veri Toplama veya İşleme: M.K.G. Analiz veya Yorumlama: C.D., S.Y.D. Literatür Arama: M.K.G., S.Y.D. Yazan: M.K.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Company A, Montserrat M, Bosch FX, Sanjose S. Training in the prevention of cervical cancer: advantages of e-learning. *Ecancermedicalscience* 2015;9:580.
- Tanabodee J, Thepsuwan K, Karalak A, et al. Comparison of Efficacy in Abnormal Cervical Cell Detection between Liquid-based Cytology and Conventional Cytology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:7381-4.
- Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:1549-54.
- Labani S, Asthana S. Age-specific performance of careHPV versus Papanicolaou and visual inspection of cervix with acetic acid testing in a primary cervical cancer screening. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:72-7.
- Poomtavorn Y, Suwannarurk K. Accuracy of visual inspection with acetic Acid in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia in pre-and post-menopausal thai women with minor cervical cytological abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;16:2327-31.
- Kingnate C, Supoken A, Kleebkaow P, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Kietpeerakool C. Is Age an Independent Predictor of High-Grade Histopathology in Women Referred for Colposcopy after Abnormal Cervical Cytology? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;16:7231-5. *pidemiol Community Health* 2016;70:72-7.
- Keskin HL, Secen EI, Tas EE, Kaya S, Avsar AF. Servikal smear sitolojisi ile kolposkopi eşliğinde servikal biyopsi korelasyonu. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2011;3:71-5.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cyto-logic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
- Hilal Z TC, Schiermeier S, Reinecke J, Ruppenkamp C, Hilal Z. Progression or Regression? - Strengths and Weaknesses of the New Munich Nomenclature III for Cervix Cytology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75:1051-7.
- Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:1293-301.
- Saslow D, Solomon D, Lawson H W, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the pre-vention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62:147-72.
- Moss EL, Hadden P, Douce G, Jones PW, Arbyn M, Redman CW. Is the colposcopically directed punch biopsy areliable diagnostic test in women with minor cytologicallesions? *J Low Genit Tract Dis* 2012;16:421-6.
- Tantitamit T, Termrungruanglert W, OranratanaphanS, Niruthisard S, Tanbirojn P, Havanond P. Cost-Effectiveness Analysis of Different Management Strategiesfor Detection CIN2+ of Women with AtypicalSquamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)Pap Smear in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;16:6857-62.
- Pouliakis A, Karakitsou E, Chrelia C, et al. The Application of Classification and Regression Trees for the Triage of Women for Referral to Colposcopy and the Estimation of Risk for Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Study Based on 1625 Cases with Incomplete Data from Molecular Tests. *Biomed Res Int* 2015; 2015:914740.
- Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A "see and treat" management for high-grade squamous intraepithelial lesion pap smears. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7:104-6.
- Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:1224-9.
- Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:672-81
- Saha R, Thapa M. Correlation of cervical cytology with cervical histology. *KUMJ* 2005;3:222-4.
- Oya Soylu Karapinar, Kenan Dolapçioğlu, Cahit Özer. Servikal premalign lezyonlarda kolposkopinin yeri. *Türk jinekolojik onkoloji dergisi* 2015;4:131-6.



Perinatal Outcomes of Advanced and Extremely Advanced Maternal Age Pregnancies

İleri ve Çok İleri Anne Yaşı Gebeliklerinin Perinatal Sonuçları

✉ Burcu Dinçgez Çakmak, ✉ Betül Dünder, ✉ Ülkü Ayşe Türker

University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, Bursa, Turkey

Abstract

Aim: Advanced and extremely advanced maternal age (AMA, EAMA) are known to be associated with increased perinatal mortality and morbidity. We aimed to compare the perinatal outcomes of pregnancy in women <35 and ≥35 years of age and also to compare the outcomes between AMA and EAMA pregnancies.

Methods: A total of 1202 patients, who had regular antenatal follow-up and gave birth in our clinic between June 2016 and December 2017, were included. The study group consisted of 632 patients aged ≥35 years and control group consisted of 570 patients aged <35 years. Then, the patients were divided into two subgroups; patients aged 35-40 years (n=495) and over 40 years (n=137). Socio-demographic features, delivery characteristics and perinatal outcomes were obtained from the medical records. Perinatal outcomes were compared between patient and control groups and between subgroups.

Results: Gestational diabetes (GDM) (p<0.001), preeclampsia (p<0.001), placenta previa (PP) (p=0.03) and intrauterine fetal death (IFD) (p<0.001) were more common in AMA group than in controls. In subgroup analysis, cesarean section rate was higher (p<0.001), IFD (p=0.04), PP (p<0.001), preeclampsia (p<0.001) and GDM (p<0.001) were more common in EAMA group than in AMA group.

Conclusion: Adverse perinatal outcomes are more common in AMA and EAMA pregnancies. We suggest that close monitoring of these pregnant in the antenatal period is crucial to avoid adverse outcomes and to prevent perinatal mortality and morbidities.

Keywords: Advanced maternal age, extremely advanced maternal age, perinatal outcomes

Öz

Amaç: İleri ve çok ileri anne yaşı gebelikleri (İAY, ÇİAY) artmış perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Çalışmamızda, 35 yaşın altındaki ve üzerindeki gebeliklerin ve ayrıca İAY, ÇİAY'nin perinatal sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya Haziran 2016 ve Aralık 2017 tarihinde kliniğimizde takip edilen ve doğumu gerçekleştirilen 1202 hasta dahil edildi. Çalışma grubu ≥35 yaşındaki 632 gebeden ve kontrol grubu <35 yaşındaki 570 gebeden oluşmaktaydı. Hasta grubu da 35-40 yaş arasındaki gebeler (n=495) ve 40 yaşın üzerindeki gebeler (n=137) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hastaların sosyo-demografik özellikleri, doğum özellikleri ve perinatal sonuçları medikal dosyalarından kaydedildi. Perinatal sonuçlar hasta ve kontrol grubu arasında ve ayrıca alt gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Gestasyonel diyabet (p<0,001), preeklampsi (p<0,001), plasenta previa (p=0,03) ve intrauterin fetal ölüm (p<0,001) ileri maternal yaş grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha sıklıkla görüldü. Alt grup analizinde, sezaryen oranı daha yüksek iken (p<0,001), benzer şekilde intrauterin fetal ölüm (p=0,04), plasenta previa (p<0,001), preeklampsi (p<0,001) ve gestasyonel diyabet (p<0,001) de çok ileri anne yaşı grubunda, ileri anne yaşı grubundan daha sık olarak tespit edildi.

Sonuç: İAY, ÇİAY'de olumsuz perinatal sonuçlar daha sık görülmektedir. Antenatal dönemde bu hastaların yakın takibinin bu olumsuz sonuçlardan korunmada ve perinatal mortalite ve morbidite artışını önlemede kritik rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: İleri anne yaşı, çok ileri anne yaşı, perinatal sonuçlar

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Burcu Dinçgez Çakmak, University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Gynecology and Obstetrics, Bursa, Turkey

E-mail: burcumavis@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2697-7501

Received/Geliş Tarihi: 11 January 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 18 February 2019

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Advanced maternal age (AMA) is defined as childbearing in a woman over 35 years of age while extremely advanced maternal age (EAMA) is defined as pregnancy in those over 40 years of age by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (1).

The incidence of AMA is reported to be 12.6% in England, 33.4% in Norway, 11.4-19.1% in Taiwan and it varies from 8.6% to 11.8% in our country. For EAMA, it has been reported to be 4% in England (2,3). According to the Civil Registration and Nationality Services of Turkey, 2.3% of all pregnancies were in women at EAMA in 2009 and this reached to 2.8% in 2014 (4).

Delayed childbearing has been an increasing trend in developed countries due to social, financial and educational status of women. Moreover, late miscarriages, career goals, advanced assisted reproductive techniques and ineffective contraception in multiparous women are the main risk factors for AMA and EAMA (5-7).

AMA and EAMA are known to be associated with increased maternal and fetal mortality and morbidity. Previous studies reported that they were related with hypertensive disorders of pregnancy, gestational diabetes mellitus (GDM), postpartum hemorrhage, placenta previa (PP), low birth weight, intrauterine growth restriction, prematurity, macrosomia, low Apgar scores and increased cesarean section rates (8-13). Although adverse perinatal outcomes are more common in AMA and EAMA, these outcomes could generally be avoided with advanced neonatal care units and close monitoring of pregnant in the antenatal period.

In this study, we aimed to compare the perinatal outcomes of pregnancy in women under and over 35 years of age and also to compare the outcomes between AMA and EAMA.

Methods

This is a retrospective observational case-control study, conducted in a high-volume university-affiliated training and research hospital between June 2016 and December 2017. Ethics committee approval is not required for retrospective studies in our country but we commit that this study complies with the declaration of Helsinki. Informed consent was routinely obtained from patients during their admission which includes the participation in scientific studies.

In this study, a total of 1202 patients, who had a regular antenatal follow-up and gave birth in our clinic, were included. The study group was composed of 632 patients aged 35 years and over and control group was composed of 570 patients younger than 35 years. Then, the patients were divided into two subgroups as; patients aged 35-40

years (n=495) and patients over 40 years of age (n=137). Patients with cardiac diseases, chronic hypertension, hypothyroidism, Diabetes mellitus, congenital uterine anomalies, multiple pregnancies, hepatic and renal failure, prior placental abnormalities, previous preterm birth, recurrent pregnancy loss, hematological and auto-immune diseases and alcohol or cigarette habits were excluded.

The patients' gravidity, parity, delivery mode, gestational age at delivery, birth weight, presence of premature rupture of the membrane, PP, pre-eclampsia, GDM, intrauterine pregnancy loss, Apgar scores at the first and fifth minutes, presence of respiratory distress syndrome, sepsis, and neonatal intensive care unit admission were obtained from the medical records. The perinatal outcomes were compared between patient and control groups and also between subgroups.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed by using the SPSS statistical software version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL). The Kolmogorov-Smirnov test was carried out to evaluate the normality of variables. Normally distributed variables were expressed as mean \pm standard deviation, non-normally distributed ones as median and categorical variables were expressed as percentage. For group comparison, the Mann-Whitney U test was performed to compare non-normally distributed parameters and the chi-square test for categorical variables. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The mean age of the study participants was 31.55 \pm 11.63 years, median gravidity was 3 (1:7) and the mean parity was 2 (1:7). The mean birth weight was 3108.2 \pm 517.2 grams and gestational week at birth was 37 (28:40). Assisted reproductive techniques were performed in 69 patients (5.7%). Intrauterine fetal death was determined in 34 (2.8%) patients, PP in 27 (2.2%), pre-eclampsia in 108 (8.9%), GDM in 75 (6.2%), premature rupture of the membrane in 73 (6.1%), preterm delivery before 34 weeks in 96 (7.9%) and preterm delivery between 34 and 37 weeks in 76 (6.3%) patients. A total of 563 patients (46.8%) underwent cesarean section. In 27 neonates (2.2%) the 1-minute Apgar score was <7 while 5-minute Apgar score was <7 in 17 (1.4%) neonates. While 110 (9.2%) infants were small for gestational age (SGA), 25 (2.1%) were large for gestational age (LGA). Respiratory distress syndrome was detected in 47 (3.9%) babies and sepsis was present in 32 (2.6%). One hundred and twenty-seven (10.6%) neonates required neonatal intensive care unit admission.

The demographic features and perinatal outcomes of the study and control groups are demonstrated in Table 1. There was no difference between the two groups in gestational week at delivery, birth weight, rate of assisted reproductive techniques and adverse perinatal outcomes such as an Apgar score of <7 at the first and fifth minutes, SGA and LGA, presence of premature rupture of the membranes, preterm delivery, respiratory distress syndrome, neonatal sepsis and neonatal intensive care unit admission. Pre-eclampsia ($p<0.001$), GDM ($p<0.001$), PP ($p=0.03$) and intrauterine fetal death ($p<0.001$) were more common and cesarean section rate was significantly higher ($p=0.02$) in AMA group. Moreover, the number of gravida and parity of this group was higher as compared to controls.

The demographic features and perinatal outcomes of AMA and EAMA groups are presented in Table 2. In subgroup analysis, assisted reproductive techniques were more common in EAMA group ($p<0.001$). Furthermore, cesarean section rate was higher ($p<0.001$), intrauterine fetal death ($p=0.04$), PP ($p<0.001$), pre-eclampsia ($p<0.001$) and GDM ($p<0.001$) were more common in EAMA group as compared to AMA group.

Discussion

The main findings of the study were as follows: 1) Pre-eclampsia, GDM, PP and intrauterine fetal death were more common and cesarean section rate was higher in AMA group as compared to controls, 2) In EAMA group, assisted reproductive techniques were more common as it was expected and in addition to this, cesarean section rate was higher, intrauterine fetal death, PP, pre-eclampsia and GDM were more common as compared to AMA group.

Advanced aged pregnancies have been gradually increasing all over the world during the last decades. Women have a tendency to postpone their childbearing due to their career goals and financial problems. Moreover, increased use of assisted reproductive techniques and effective birth control methods could be encountered as a risk factor for these pregnancies (5,6).

Pregnancy at advanced ages may be unfavorable owing to maternal and fetal complications. Recent studies have demonstrated that AMA pregnancies are associated with adverse perinatal outcomes such as hypertensive disorders, GDM, preterm birth, placental abnormalities, increased cesarean section rates, low birth weight, macrosomia, low Apgar scores and perinatal

Table 1. Demographic features and perinatal outcomes of the study group

	Maternal age ≥ 35 years (n=632)	Maternal age <35 years (n=570)	p
Gravida (n)	4 (2-7)	2 (1-4)	<0.001
Parity (n)	3 (1-7)	1 (1-4)	<0.001
Gestational week at birth (week)	37 (28-40)	38 (34-40)	0.46
Birth weight (gram)	3155.1 \pm 575.2	3040.8 \pm 486.2	0.71
Assisted reproductive technique (n, %)	53 (8.4%)	16 (2.8%)	0.14
Intrauterine fetal death (n, %)	20 (3.2%)	14 (2.4%)	<0.001
Placenta previa (n, %)	18 (2.8%)	9 (1.6%)	0.03
Pre-eclampsia (n, %)	84 (13.3%)	24 (4.2%)	<0.001
Gestational diabetes mellitus (n, %)	56 (8.9%)	19 (3.3%)	<0.001
Premature rupture of membranes (n, %)	42 (6.6%)	31 (5.4%)	0.27
Cesarean section (n, %)	336 (53.2%)	227 (39.8%)	0.02
Apgar 1 st min <7 (n, %)	16 (2.5%)	11 (1.9%)	0.54
Apgar 5 th min <7 (n, %)	11 (1.7%)	6 (1.1%)	0.68
Respiratory distress syndrome (n, %)	29 (4.6%)	18 (3.2%)	0.23
Neonatal sepsis (n, %)	17 (2.7%)	15 (2.6%)	0.89
Neonatal intensive care unit admission (n, %)	68 (10.8%)	59 (10.4%)	0.74
Preterm delivery <34 weeks (n, %)	53 (8.4%)	43 (7.5%)	0.68
Preterm delivery <34-37 weeks (n, %)	41 (6.5%)	35 (6.1%)	0.71
Small for gestational age (n, %)	64 (10.1%)	46 (8.1%)	0.17
Large for gestational age (n, %)	16 (2.5%)	9 (1.6%)	0.43

n: Number

mortality (11). Furthermore, these adverse problems are more apparent in EAMA pregnancies (13,14). It is known that AMA and EAMA pregnancies are linked with adverse perinatal outcomes, however, it is not clearly investigated which adverse outcome is more tightly related with AMA or EAMA.

Earlier studies reported an increased cesarean rate in AMA pregnancies. In our study, we found increased cesarean rate in AMA group as compared to controls, consistent with the literature. The cesarean rate was 53.2% in AMA group and 39.8% in control group. In a study by Berkowitz et al. (15), the cesarean rate was higher in AMA group and they claimed that this condition could probably be related to increased pregnancy complications such as hypertension, GDM and bleeding. Similar to our study, in another study from Nigeria evaluating only primigravid women, the cesarean rate was reported to be 58.1% in women older than 35 years while it was 32.1% in those younger than 35 years of age (16). Studies performed in our country demonstrated significantly higher cesarean rates for AMA pregnancies (17,18). Another interesting finding of our study was the increased cesarean rate in EAMA group as compared to AMA group. Likewise, Hsieh et al. (13) reported an increased cesarean rate for both

AMA and EAMA groups and found a 1.6 fold increased risk for AMA group and 2.6 fold for EAMA group. In a study from Turkey by Cambaztepe et al. (19), the cesarean rate was found to be statistically significantly higher in EAMA group (65.7%) than in those aged 20-35 years (40.2%). Similarly, another study investigating the pregnancy outcomes of EAMA pregnancies reported a higher rate of cesarean section as compared to pregnancy in women aged 18-39 years (1). We assume that these higher cesarean rates could be related with increased pregnancy complications especially in primigravid patients and previous cesarean section and tubal ligation for multiparous women who desire permanent contraception. Due to repeated cesarean section, we found that PP was more common in AMA and EAMA pregnancies. In a study by Hsieh et al. (13), the prevalence of PP was 2.3% in AMA and 2.6% in EAMA group while it was significantly lower in <35 years with an incidence of 1%. Supporting these results, Jacobsson et al. (20) claimed that women over 40 years of age had nearly 4-fold increased risk of PP as compared to those under 40 years of age.

GDM is the most common metabolic disorder in pregnancy. Pancreatic beta cell function and insulin sensitivity decline with age and this condition leads to

Table 2. Demographic features and perinatal outcomes of advanced and extremely advanced maternal age pregnancies

	Advanced Maternal Age (n=495)	Extremely Advanced Maternal Age (n=137)	p
Gravida (n)	4 (2-5)	4 (2-7)	0.71
Parity (n)	3 (1-5)	3 (1-7)	0.86
Gestational week at birth (week)	37 (32-40)	36 (28-39)	0.54
Birth weight (gram)	3270.47±634.2	2980.3±524.1	0.26
Assisted reproductive technique (n, %)	32 (6.5%)	21 (15.3%)	<0.001
Intrauterine fetal death (n, %)	14 (2.8%)	6 (4.4%)	0.04
Placenta previa (n, %)	12 (2.4%)	6 (4.4%)	<0.001
Pre-eclampsia (n, %)	56 (11.3%)	28 (20.4%)	<0.001
Gestational diabetes mellitus (n, %)	35 (7.1%)	21 (15.3%)	<0.001
Premature rupture of membranes (n, %)	33 (6.6%)	9 (6.6%)	0.91
Cesarean section (n, %)	240 (48.5%)	96 (70.1%)	<0.001
Apgar 1st min <7 (n, %)	12 (2.4%)	4 (2.9%)	0.67
Apgar 5th min <7 (n, %)	8 (1.6%)	3 (2.2%)	0.34
Respiratory distress syndrome (n, %)	23 (4.6%)	6 (4.4%)	0.58
Neonatal sepsis (n, %)	13 (2.6%)	4 (2.9%)	0.49
Neonatal intensive care unit admission (n, %)	51 (10.3%)	17 (12.4%)	0.61
Preterm delivery <34 weeks (n, %)	41 (8.3%)	12 (8.8%)	0.44
Preterm delivery <34-37 weeks (n, %)	30 (6.1%)	11 (8%)	0.21
Small for gestational age (n, %)	51 (10.3%)	13 (9.5%)	0.38
Large for gestational age (n, %)	11 (2.2%)	5 (3.6%)	0.11

n: Number

high DM and GDM prevalence in advanced ages (1,9,13). Previous studies searching the relationship between GDM and maternal age reported that GDM and pregestational diabetes were more common in advanced-age pregnancies (1,21,22). Moreover, maternal age was claimed to be one of the independent predictors of GDM (9). Likewise, data from our country demonstrated similar results. Gunduz et al. (1) found that the prevalence of GDM was 12.5 fold increased in women aged over 40 years than in controls. Cambaztepe et al. (19) reported that the incidence of GDM in pregnant women at EAMA and those aged 20-35 years was 5.9% and 1.1%, respectively. In our study, GDM was more common when it was compared between pregnant women of advanced age and controls and also between women at AMA and EAMA.

Pre-eclampsia is another medical problem associated with AMA. In a study including 4193 patients with pre-eclampsia and eclampsia in Taiwan, AMA was claimed to be a risk factor for pre-eclampsia and 4.56 fold increased risk for pre-eclampsia was reported in pregnant women at AMA compared to pregnant women younger than 35 years of age (23). Similarly, Gunduz et al. (1) reported that women at EAMA had 3.4 fold increased risk for pre-eclampsia compared to those younger than 40 years. We found that the prevalence of pre-eclampsia was higher both in AMA and EAMA groups in our study. In accordance with the literature, we suggest that the underlying mechanism for the aforementioned complication is probably due to uteroplacental vasculopathy. In their study investigating 62 autopsies, Naeye (24) demonstrated that the incidence of sclerotic pathologies in myometrial arteries increased with age. Furthermore, they reported that the incidence of sclerotic lesions was 61% at ages 30-39 and 83% after age 39. This vasculopathy may lead placental insufficiency which is the main pathophysiological mechanism for pre-eclampsia.

Another pathology that may lead to intrauterine fetal death is placental insufficiency. As it was expected, the risk of intrauterine fetal death was found to be higher in pregnant women of AMA in previous studies (25,26). Similarly, we found that the incidence of intrauterine fetal death was higher not only in AMA group but also in EAMA pregnancies. The other explanation for this increment could be high fetal anomaly rates after 35 years of age.

Study Limitations

This retrospective study reported data from a single center reflecting the outcomes of pregnancies from a limited geographic region. To clarify the importance of advanced age on maternal and fetal outcomes, randomized controlled trials including more than one clinical center are required.

Conclusion

Adverse perinatal outcomes are more common in pregnant women of AMA and EAMA. We suggest that close monitoring of these pregnant women in the antenatal period is crucial to avoid these adverse outcomes and to prevent possible maternal and fetal mortality and morbidities.

Authorship Contributions

Concept: B.D.Ç., B.D. Design: B.D., Ü.A.T. Data Collection or Processing: Ü.A.T. Analysis or Interpretation: B.D.Ç., B.D. Literature Search: Ü.A.T., B.D.Ç. Writing: B.D.Ç., B.D.

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

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

References

- Gunduz S, Aslan Çetin B, Yalçın B, Atış Aydın A, Köroğlu N. Çok İleri Anne Yaşının Perinatal ve Neonatal Sonuçlara Etkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2016;26:220-5.
- Çetinoğlu EÇ, Canbaz S, Aşlan Z, Peşken Y. Samsun İl Merkezi 2004 Yılı İleri Yaş Gebelik Prevalansının Saptanması Ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;13:167-70.
- Callaghan WM, Berg CJ. Pregnancy-Related Mortality Among Women Aged 35 Years and Older, United States, 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003;102:1015-21.
- Laopaiboon M, Lumbiganon P, Intarut N, et al; WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Advanced maternal age and pregnancy outcomes: a multicountry assessment. *BJOG* 2014;121:49-56.
- Lampinen R, Vehviläinen-Julkunen K, Kankkunen P. A Review of Pregnancy in Women Over 35 Years of Age. *Open Nurs J* 2009;3:33-8.
- Akyol A, Gedikbaşı A, Mağar V, Ark C, Ceylan Y. 40 yaş üstü gebeliklerin perinatal sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2006;14:1-6.
- Kara M, Yılmaz E, Töz E. Ağrı ilindeki 40 yaş üzeri gebelerin demografik özellikleri. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2010;7:113-6.
- Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 2008;90:65-70.
- Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:558.e1-7.
- Jahromi BN, Hussein Z. Pregnancy outcome at maternal age 40 and older. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:318-21.
- Sohani V. Advanced maternal age and obstetric performance. *Apollo Medicine* 2009;6:258-63.

12. Ziadeh S, Yahaya A. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265:30-3.
13. Hsieh TT, Liou JD, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:21-6.
14. Ben David A, Glasser S, Schiff E, Segev Zahav A, Boyko V, Lerner-Geva L. Pregnancy and birth outcomes among primiparae at very advanced maternal age: At what price? *Matern Child Health J* 2016;20:833-42.
15. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz RL. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990;322:659-64.
16. Ojule JD, Ibe VC, Fiebai PO. Pregnancy outcome in elderly primigravidae. *Ann Afr Med* 2011;10:204-8.
17. Topçuoğlu S, Erçin S, Arman D, Gürsoy T, Karatekin G, Ovalı F. Adölesan veya İleri Anne Yaşı: Yenidoğan İçin Risk midir? Tek Bir Merkezin Retrospektif Sonuçları. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2014;45:131-5.
18. Sak S, İncebiyık A, Uyanıkoğlu H, Turp AB, Hilali NG, Sak ME. Tersiyer Bir Merkezde Doğum Yapan Adölesan, Reprodüktif ve İleri Yaş Gebelerde Obstetrik ve Neonatal Sonuçların Karşılaştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2017;48:89-93.
19. Cambaztepe B, Yücel FD, Pektaş G, Bulut B, Uzun HC, Mihmanlı V. Kırk Yaş ve Üzeri Gebeliklerde Maternal ve Neonatal Sonuçların Değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2017;33:28-32.
20. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced Maternal Age and Adverse Perinatal Outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104:727-33.
21. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, De Backer G, Temmerman M. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;135:41-6.
22. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod* 2007;22:1264-72.
23. Chen CL, Cheng Y, Wang PH, Juang CM. Review of pre-eclampsia in Taiwan: a multi-institutional study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000;63:869-75.
24. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:210-6.
25. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000;15:2433-7.
26. Göker Tamay A, Güvenal T, Özgür N, Oruç Koltan S, Koyuncu FM. Retrospective Analysis of Advanced Maternal Age Pregnancies. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2011;17:83-6.



Effects of Smoking on Hematological Parameters and Ferritin Levels

Sigaranın Hematolojik Parametreler ve Ferritin Düzeyleri Üzerindeki Rolü

© Rafiye Çiftçiler, © Alper Güven*, © İbrahim Celalettin Haznedaroğlu, © Salih Aksu

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Division of Hematology, Ankara, Turkey

*Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Cigarette smoking is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, including coronary artery disease, peripheral vascular disease, ischemic heart disease, atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. Our aim was to define possible effects of smoking on hematological parameters as well as ferritin and transferrin saturation.

Methods: This study was performed in a retrospective manner. One hundred and forty-nine patients, who were admitted to Hacettepe University Hospitals between September 2018 and November 2018, were evaluated.

Results: There were 95 (63.7%) healthy non-smokers and 54 (36.3%) healthy smokers included in this study. The median age was 32 (18-61) years for all groups. There were 47 (31.5%) males and 102 (68.5%) females in this study. Hemoglobin ($p<0.001$), hematocrit (HCT) ($p<0.001$) and mean corpuscular volume (MCV) ($p=0.002$) values were statistically significantly higher in smokers-group than in non-smokers group. Leukocyte ($p<0.001$), neutrophil ($p=0.001$) and lymphocyte ($p=0.04$) counts were statistically significantly higher in smokers group compared to non-smokers group.

Conclusion: Our study showed that cigarette smoking has severe adverse effects on hematological parameters such as hemoglobin, leucocytes, lymphocytes, MCV and HCT. These alterations might be associated with a greater risk of developing secondary polycythemia, atherosclerosis, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases.

Keywords: Cigarette smoking, complete blood count, ferritin

Öz

Amaç: Sigara içimi, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs ve inme gibi kardiyovasküler hastalık riskinin artmasıyla ilişkilidir. Amacımız, sigaranın hematolojik parametrelerin yanı sıra ferritin ve transferrin saturasyonu üzerine olası etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Bu çalışma retrospektif olarak yapıldı. Eylül 2018 ile Kasım 2018 arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'ne başvuran yüz kırk dokuz hasta değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 95 (%63,7) sağlıklı sigara içmeyen ve 54 (%36,3) sağlıklı sigara içicisi dahil edildi. Tüm yaş grupları için medyan yaş 32 (18-61) idi. Bu çalışmada 47 (%31,5) erkek ve 102 (%68,5) kadın vardı. Sigara içen grupta hemoglobin ($p<0,001$), HCT ($p<0,001$) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) ($p=0,002$), sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Sigara içmeyen grupta lökosit ($p<0,001$), nötrofil ($p=0,001$) ve lenfosit ($p=0,04$) değerleri sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda sigara içmenin hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, MCV ve HCT gibi hematolojik parametreler üzerinde ciddi olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu değişiklikler ikincil polisitemi, ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar gelişme riski ile ilişkili olabilir.

Anahtar Sözcükler: Sigara içme, tam kan sayımı, ferritin

Introduction

Cigarette smoking is one of the leading causes of death throughout the world (1). Cigarette smoking is associated with an increased risk of cardiovascular diseases, including coronary artery disease, peripheral vascular disease (2), ischemic heart disease (3), atherosclerosis (4), myocardial infarction (4), and stroke (5). The certain mechanism of events-leading to these disorders in smokers are not clear, but it is supposed that these effects are caused by abnormalities in the blood rheology, inflammation, infection, oxidative stress, and changes in antithrombotic and fibrinolytic system (1). The parameters of complete blood count (CBC) consists of red cell distribution width (RDW), mean platelet volume (MPV) and those parameters obtained from a CBC can be used to calculate neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR). In the past, RDW was shown to be an independent predictor of mortality in patients with coronary artery disease (6). Some studies have reported that leukocyte count increased with the number of cigarettes smoked daily and decreased after cessation of smoking (7,8). Additionally, platelet indices, such as platelet distribution width (PDW), MPV and plateletcrit (PCT), have been shown to be the biomarkers that may be altered in infections, respiratory and cardiovascular diseases (9,10). In this study, we evaluated the association between hematological parameters and smoking status. Our aim was to define the possible effects of smoking on hematological parameters as well as ferritin and transferrin saturation (TS).

Methods

Patients

This study was performed in a retrospective manner. One hundred and forty-one patients, who were admitted to Hacettepe University Hospitals with varying symptoms between September 2018 and November 2018, were evaluated. Inclusion criteria in this study were being older than 18 years of age, having no chronic diseases such as diabetes mellitus, ischemic heart disease, peripheral vascular disease, active liver and kidney disease, chronic pancreatitis, gastrointestinal disease, inflammatory bowel diseases, hypertension, and any infectious or debilitating illness. In addition, patients, who were on medications such as antibiotics, steroids, thiazide diuretics, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immunomodulatory drugs and drugs that may interfere with ferritin and CBC parameters were excluded from the study. CBC, ferritin and TS were evaluated in smokers and non-smokers. Blood samples were drawn between 9 and 12 a.m. The smokers were classified into light, moderate and heavy based on the number of pack years as 10-14, 15-19, and

≥ 20 , respectively (11). Informed consent was obtained from all the subjects.

This study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee (08.01.2019/GO 19/04).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software version 25. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorow-Smirnov test/Shapiro-Wilk test) to determine whether or not they were normally distributed. The groups were compared using the Student's t-test for parameters with normal distribution or the Mann-Whitney test for parameters with non-normal distribution. Descriptive analyses were presented using means and standard deviations for normally distributed variables. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

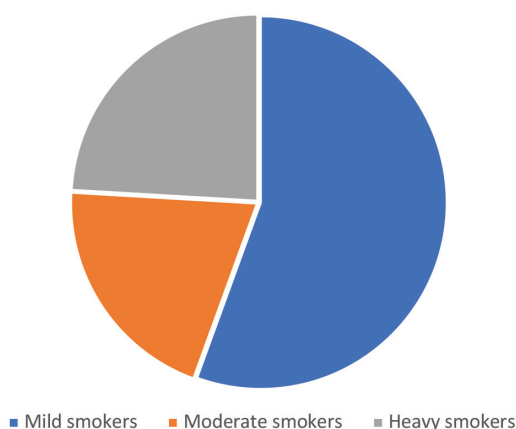
There were 95 (63.7%) healthy non-smokers and 54 (36.3%) healthy smokers included in this study. The median age of the participants was 32 (18-61) years. There were 47 (31.5%) males and 102 (68.5%) females in this study. Age, gender, CBC, ferritin and TS according to smoking status are shown in Table 1. There was no statistically significant difference in age between the two groups ($p=0.1$). The male-to-female ratio was significantly higher in the smoker group ($p=0.01$). Hemoglobin (Hb) ($p<0.001$), hematocrit (HCT) ($p<0.001$) and mean corpuscular volume (MCV) ($p=0.002$) values were statistically significantly higher in smokers-group than in non-smokers group. Vice versa, RDW was lower in the smokers-group than in non-smokers group ($p=0.001$). Leukocyte ($p<0.001$), neutrophil ($p=0.001$) and lymphocyte counts ($p=0.04$) were statistically higher in the smokers group compared to non-smokers group. There was no statistically significant difference in parameters of platelet indices between the groups. There was also no statistically significant difference in ferritin ($p=0.23$) and TS ($p=0.41$) values between the two groups.

As the smokers were classified into three groups according to smoking intensity as light, moderate and severe smokers (Figure 1), it was found that the male-to-female ratio increased significantly with smoking intensity ($p=0.004$). The hematological parameters compared between light, moderate and heavy smokers showed that the level of Hb ($p=0.01$), HCT ($p=0.01$), lymphocyte ($p=0.04$) and thrombocyte counts ($p=0.01$) were significantly increased as smoking intensity rose. However, the MCV levels ($p=0.18$) and leukocyte ($p=0.05$) and neutrophil ($p=0.21$) counts did not change significantly with the intensity of smoking as shown in Table 2. Ferritin and TS did not change with the intensity of smoking.

Table 1. Baseline characteristics and comparison of hematological parameters between smokers and non-smokers

Parameters	Smokers	Non-smokers	p
N	54 (36.3%)	95 (63.7%)	-
Sex, male/female	24/30 (44.4%/55.6%)	23/72 (24.2%/75.8%)	0.01
The median age (range) years	36 (18-61)	30 (18-59)	0.1
Hb (gr/dL) Mean ± SD	14.9±1.5	13.5±1.7	<0.001
HCT (%) Mean ± SD	43.2±3.7	39.7±4.5	<0.001
MCV (fL) Mean ± SD	87±4	83±7	0.002
RDW (%) Mean ± SD	13.4±0.8	14.3±1.6	0.001
Leukocyte (10³/mm³) Mean ± SD	8.0±2.1	6.7±1.7	<0.001
Neutrophils (10³/mm³) Mean ± SD	5.0±1.8	4.1±1.6	0.001
Lymphocytes (10³/mm³) Mean ± SD	2.2±0.6	2±0.5	0.04
Thrombocyte (10³/mm³) Mean ± SD	253±59	245±53	0.42
PDW (fL) Mean ± SD	16.9±0.5	16.9±0.5	0.46
MPV (fL) Mean ± SD	8.6±0.9	8.9±0.8	0.05
PCT (%) Mean ± SD	216±51	219±57	0.71
Ferritin (ng/mL) Mean ± SD	26±30	20±28	0.23
Transferrin saturation (%) Mean ± SD	15±17	12±13	0.41

HCT: Hematocrit, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, PDW: Platelet distribution width, MPV: Mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, SD: Standard deviation, Hb: Hemoglobin

**Figure 1.** Distribution of intensity of smoking

Discussion

This study showed that cigarette smoking has adverse effects on hematological parameters such as Hb, HCT, MCV, RDW levels and leukocyte, neutrophil and lymphocyte counts. Hb, HCT, MCV levels and neutrophil and lymphocyte counts were significantly higher in smokers-group when compared to non-smokers group. RDW was significantly lower in smokers-group than in non-smokers group. Hb and HCT levels were significantly increased with the intensity of smoking. Lakshmi et al. (12) showed that HCT and Hb levels were significantly higher in smokers and red blood cell (RBC) counts were significantly increased as intensity of smoking

increased among smokers. Increase in Hb concentrations is believed to be mediated by exposure to carbon monoxide and some studies suggested that rise in Hb level in blood of smokers could be a compensatory mechanism (13). The MCV gives us a measure of RBC volume averaged over millions of cells. In contrast to our findings, Pankaj et al. (14) did not find any significant difference in MCV between smokers and non-smokers. Elevated levels of MCV in our study indicate that smokers might suffer from megaloblastic, hemolytic, pernicious or macrocytic anemias usually caused by B12 and folic acid deficiencies.

Increased total leukocyte counts observed in smokers-group is similar to prior studies. Even though the certain mechanisms of how smoking increases the number of leukocytes are not fully explained, there are several factors for smoking-induced leukocytosis that can be explained in alternative ways (1,15,16). Inflammatory stimulation of the respiratory tract provokes the increase of the inflammatory markers in circulation which influence the number of leukocytes (1). On one hand, total leukocyte and neutrophil counts were not significantly increased as the intensity of smoking increased in the smokers-group. On the other hand, lymphocyte counts were significantly increased with the intensity of smoking. It is reputed that atherogenic effect of cigarette smoking may be partially mediated by leukocytes. Leukocyte count may be the most useful and basic biomarker of endothelium injury. Presence of chronically increased number of leukocytes

Table 2. Baseline characteristics and comparison of hematological parameters between mild, moderate and heavy smokers

Parameters	Mild smokers (Pack years <10)	Moderate smokers (Pack years 10-19)	Heavy smokers (Pack years ≥20)	p
N	30 (55.6%)	11 (20.4%)	13 (24.1%)	
Sex, male/female	10/20 (33.3%/66.7%)	3/8 (27.3%/72.7%)	11/2 (84.6%/15.4%)	0.004
The median age (range) years	27 (18-52)	37 (18-54)	45 (30-61)	<0.001
Hb (gr/dL) Mean ± SD	14.6±1.3	14.2±1.6	15.9±1.1	0.01
HCT (%) Mean ± SD	42.6±3.6	41.5±3.7	45.8±2.7	0.01
MCV (fL) Mean ± SD	86±4	88±6	89±3	0.18
RDW (%) Mean ± SD	13.4±0.7	13.7±1	13.2±0.6	0.5
Leukocyte (10 ³ /mm ³) Mean ± SD	8.0±2.3	6.9±2.1	8.9±1.3	0.05
Neutrophils (10 ³ /mm ³) Mean ± SD	5.1±2.0	4.2±1.5	5.5±1.5	0.21
Lymphocytes (10 ³ /mm ³) Mean ± SD	2.1±0.5	2±0.8	2.5±0.4	0.04
Thrombocyte (10 ³ /mm ³) Mean ± SD	276±62	217±49	230±36	0.01
PDW (fL) Mean ± SD	16.8±0.5	17±0.5	17±0.5	0.26
MPV (fL) Mean ± SD	8.5±0.9	8.7±0.7	8.7±1	0.63
PCT (%) Mean ± SD	234±57	187±37	199±26	0.02
Ferritin (ng/mL) Mean ± SD	22±25	27±32	34±39	0.96
Transferrin saturation (%) Mean ± SD	15±18	15±18	14±16	0.97

Hb: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, MCV: Mean corpuscular volume, RDW: Red cell distribution width, PDW: Platelet distribution width, MPV: Mean platelet volume, PCT: Plateletcrit, SD: Standard deviation, N: Number

in smokers contributes to pathogenesis of smoking-related diseases, particularly ischaemic vascular disease. Several studies established that high number of leukocytes represents an independent predictor of atherosclerosis and cardiovascular diseases (17).

Khand et al. (18) compared hematological parameters, C-reactive protein (CRP) and magnesium (Mg) levels between smokers and non-smokers. They showed that neutrophil counts were lower in contrast to our findings and lymphocyte counts were higher in smokers. They also showed that smoking significantly decreased serum magnesium concentration and increased serum CRP concentration. Platelets are the key elements playing a role in the processes of hemostasis, inflammation and tissue repair. Patients with chronic inflammatory or malignant diseases often develop reactive thrombocytosis (19). Therefore, we would expect a significant difference in terms of platelet indices between smokers and non-smokers. However, the platelet indices were similar between smokers and non-smokers groups in this study. In inflammatory conditions, ferritin may increase as an acute phase reactant (20). Therefore, we compared serum ferritin level and TS between smokers and non-smokers. However, there were no significant differences in TS and ferritin levels between the two groups.

Study Limitations

Our study has some limitations. First of all, this study was designed in a retrospective fashion. Secondly, the

number of patients involved in the study was limited. Additionally, the laboratory parameters examined in the study were limited. There was an imbalance in gender ratio in the smoking group. However, when we look at the general population in Turkey, we know that men have a higher smoking rate.

Conclusion

Our study showed that cigarette smoking has severe adverse effects on hematological parameters such as Hb, leukocytes, lymphocytes, MCV and HCT. These alterations might be associated with a greater risk for developing secondary polycythemia, atherosclerosis, chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases. Hb, HCT, leukocyte and lymphocytes were significantly increased with the intensity of smoking. More intense smoking may increase the risk of developing such diseases.

Authorship Contributions

Concept: S.A. Design: İ.C.H. Data Collection or Processing: A.G. Analysis or Interpretation: R.Ç. Literature Search: R.Ç. Writing: R.Ç.

Conflict of Interest: The authors of this paper have no conflict of interests, including specific financial interests, relationships, and/or affiliations relevant to the subject matter or materials included.

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

References

1. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, et al. Effect of Cigarette Smoking on Haematological Parameters in Healthy Population. *Med Arch* 2017;71:132-6.
2. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med* 2004;5:189-93.
3. Law MR, Morris J, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-80.
4. Messner B, Bernhard D. Smoking and Cardiovascular Disease Significance: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:509-15.
5. Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:917-32.
6. M Lappé J, Horne B, H Shah S, et al. Red cell distribution width, C-reactive protein, the complete blood count, and mortality in patients with coronary disease and a normal comparison population. *Clin Chim Acta* 2011;412:2094-9.
7. Yeung MC, Buncio AD. Leukocyte count, smoking, and lung function. *Am J Med* 1984;76:31-7.
8. Friedman GD, Siegelau AB, Seltzer CC, Feldman R, Collen MF. Smoking habits and the leukocyte count. *Arch Environ Health* 1973;26:137-43.
9. Aktas G, Cakiroglu B, Sit M, et al. Mean platelet volume: a simple indicator of chronic prostatitis. *Acta Medica Mediterranea* 2013;29:551-4.
10. Surgit O, Pusuroglu H, Erturk M, et al. Assessment of mean platelet volume in patients with resistant hypertension, controlled hypertension and normotensives. *Eurasian J Med* 2015;47:79-84.
11. Meenakshisundaram R, Rajendiran C, Thirumalaikolundusubramanian P. Lipid and lipoprotein profiles among middle aged male smokers: a study from southern India. *Tob Induc Dis* 2010;8:11.
12. Lakshmi A, Anandhi Lakshmanan GKP, Saravanan A. Effect of intensity of cigarette smoking on haematological and lipid parameters. *J Clin Diagn Res* 2014;8:BC11-3.
13. Aitchison R, Russell N. Smoking-a major cause of polycythaemia. *J R Soc Med* 1988;81:89-91.
14. Pankaj J, Reena J, Mal K, Ketan M. Effect of cigarette smoking on hematological parameters: comparison between male smokers and no smokers. *IJSN* 2014;5:740-3.
15. Higuchi T, Omata F, Tsuchihashi K, Higashioka K, Koyamada R, Okada S. Current cigarette smoking is a reversible cause of elevated white blood cell count: Cross-sectional and longitudinal studies. *Prev Med Rep* 2016;4:417-22.
16. İnal B, Hacıbekiroglu T, Cavus B, Musaoglu Z, Demir H, Karadag B. Effects of smoking on healthy young men's hematologic parameters. *North Clin Istanbul* 2014;1:19-25.
17. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1945-56.
18. Khand F, Shaikh SS, Ata MA, Shaikh SS. Evaluation of the effect of smoking on complete blood counts, serum C-reactive protein and magnesium levels in healthy adult male smokers. *J Pak Med Assoc* 2015;65:59-61.
19. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* 2002;22:913-22.
20. Goot K, Hazeldine S, Bentley P, Olynyk J, Crawford D. Elevated serum ferritin: What should GPs know? *Aust Fam Physician* 2012;41:945-9.



Tip 2 Diyabet Tanılı Hastalarda Uygulanan Tedavi Yöntemi ile Hastalardaki Tedaviye Uyum, Yaşam Kalitesi ve Depresyon Arasındaki İlişki

Relationship of Treatment Method with Medication Adherence, Quality of Life and Depression in Patients Diagnosed with Type 2 Diabetes

© Ayşe Melike Kara, © Tayfun Kara*

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Antalya, Türkiye

*Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Amaç: Çalışmamızda Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) tanısı alan hastalarda görülen depresif belirtiler, yaşam kalitesi ve tedavi uyumunun; kullanılan tedavi türü ve sosyo-demografik değişkenler ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Yöntemler: İki yüz seksen altısı DM tedavisi için Oral Antidiyabetik ilaçlar + İnsülin (OAD + İNS) kullanan ve 246'sı yalnızca OAD kullanan hastalardan olmak üzere 532 hasta çalışmaya alındı. Bilgi formları, HbA1c düzeyi, Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9), EQ-5D-3L genel yaşam kalitesi ölçeği, EQ-VAS görsel analog ölçek, Morisky-8 Maddeli İlaç Uyum Anketi (MMAS-8) ile veriler elde edildi. Elde edilen veriler daha sonra istatistiksel analizlere tabi tutuldu.

Bulgular: OAD + İNS kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek HSA-9, daha düşük EQ-indeksi yaşam kalitesi ve EQ-VAS skorları saptandı ($p<0,001$). OAD + İNS kullananlar daha düşük tedavi uyumu skorlarına sahipti ($p=0,002$). OAD grubunda hastaların tedavi uyumu arttıkça yaşam kalitesinin arttığı görüldü ($r=0,184$ $p=0,002$). Her iki grupta da HSA-9 skoru ile MMAS-8 skorları arasında negatif yönlü ($r=-0,346$ $p<0,001$ / $r=-0,185$ $p=0,004$) ilişki saptandı. OAD + İNS grubunda MMAS-8 ile HbA1c ($r=-0,161$ $p=0,012$) arasında negatif yönlü korelasyon saptandı.

Sonuç: OAD + İNS kullanımı olan hastaların daha kötü tedavi uyumu, HbA1c, depresyon ve yaşam kalitesi skorlarına sahip oldukları görüldü. Tip 2 DM hastalarına ve özellikle de OAD + İNS kullanıcılarına yönelik tedavi uyumunu, yaşam kalitesini ve depresif semptomlarını iyileştirecek yeni araştırmalar yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Diabetes mellitus, depresyon, yaşam kalitesi, tedavi uyumu

Abstract

Aim: This study investigated the relationship of depressive symptoms, quality of life and medication adherence with the type of treatment and sociodemographic variables in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods: Five hundred thirty-two patients, 286 using oral anti-diabetic drug + insulin (OAD + INS) and 246 using OAD alone for T2DM treatment were included in the study. Data were obtained using information forms, HbA1c test results, the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), EuroQol Five-Dimensional Questionnaire Three-level Version (EQ-5D-3L) quality of life scale, EuroQoL-visual analogue scale (EQ-VAS), and the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). The data obtained were then subjected to statistical analysis.

Results: Significantly higher PHQ-9 and lower EQ-index quality of life and EQ-VAS scores were determined in subjects using OAD + INS ($p<0.001$). OAD + INS users had lower treatment adherence scores ($p=0.002$). Quality of life increased with treatment adherence in the OAD group ($r=0.184$, $p=0.002$). A negative correlation was observed between PHQ-9 and MMAS-8 scores in both groups ($r=-0.346$ $p<0.001$, and $r=-0.185$ $p=0.004$). A negative correlation was determined between MMAS-8 and HbA1c ($r=-0.161$, $p=0.012$) in the OAD + INS group.

Conclusion: Patients using OAD + INS had poorer treatment adherence, HbA1c levels, and depression and quality of life scores. We think that new research to improve treatment adherence, quality of life and depressive symptoms will be useful for T2DM patients, particularly for OAD + INS users.

Keywords: Diabetes mellitus, depression, quality of life, medication adherence

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tayfun Kara, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 513 48 41 E-posta: tayfunkara@hotmail.com
ORCID: orcid.org/0000-0002-2156-3457

Geliş Tarihi/Received: 06 Aralık 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08 Mart 2019

©Telif Hakkı: 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Diabetes Mellitus (DM) tanım olarak; insülin eksikliği veya etkisindeki bozukluklar sonucunda meydana gelen ve sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik sürece sahip bir metabolizma hastalığıdır (1). DM tüm dünyada en yaygın görülen hastalıklardan biridir. Ülkemizde yakın zamanda DM sıklığının %13,7'lere ulaştığı bildirilmektedir (2). Diyabet, özellikle de komplikasyonları, fiziksel sağlığa zarar verir, aynı zamanda duygusal ve sosyal sorunlara da katkıda bulunur. DM tanısı konulduktan sonra hastalar yaşam tarzlarını değiştirmek zorunda kalırlar. Sosyal uyumun daha zayıf olmasına neden olan, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme yeteneğini bozan ve sakatlığa neden olan birçok olumsuz duyguya karşılaşırlar (3).

Tip 2 DM'den mustarip olan insanlarda yaşam kalitesinde önemli ölçüde düşme görülmektedir (4). Bu etkiyi uygulanan tedavi protokolleri ve yaşanacak komplikasyonlar ile hasta üzerinde fiziksel ve zihinsel güçlükler oluşturarak yapabilir. Yaşam kalitesini iyileştirmek, uzun yıllardır diyabet tedavisinde birincil amaç olarak vurgulanmıştır. Bu nedenle diyabetli bireylerde yaşam kalitesini değerlendirmek önemlidir (5,6). Tip 2 DM hastalarının yaşam kalitesinin geliştirilmesinin hastalığın iyi yönetimine yönelik stratejilerin uygulanmasına da yardımcı olduğu ve sonuçta terapötik sonucu iyileştirdiği saptanmıştır (7).

Birçok çalışmanın incelendiği bir meta-analiz çalışmasından elde edilen sonuçlar, diyabetin komorbid bir depresyon olasılığını iki kat artırdığını saptamıştır (8). DM tanılı hastalarda depresyon kötü glikemik kontrol, komplikasyonlar, hastaneye yatış ve kötü tedavi sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur (9). Aynı zamanda depresyonun Tip 2 DM hastalarında yüksek mortalite riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (10). Bu hastalarda depresif semptomların azaltılması ile glikemik kontrolün önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (11). Tip 2 DM hastalarında depresyonun varlığının bu hastaların tedaviye uyumu da olumsuz etkilediği gösterilmiştir (12).

İlaç tedavisine uyum, bir kişinin ilaç alma davranışını veya yaşam tarzı değişikliklerini sağlık hizmeti sağlayıcılarının tavsiyelerine uygun olarak yürütmesi olarak açıklanmaktadır. Yapılan çalışmalar, DM hastaları arasında %38,5'lere varan oranlarda tedaviye uyumsuzluk olduğunu saptamışlardır (13). Tip 2 DM'de iyi glikemik kontrol seviyesinin ilaçlara uyum ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koyulmuştur. İlaç uyumu düşük olanların glikemik kontrollerinin kötü olduğu saptanmıştır (14). Fadare ve ark. (15) yaptığı DM ve tedavi uyumunun değerlendirildiği bir çalışmada tedaviye uyum oranları düştükçe HbA1c düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışma hastalık süresi uzadıkça da tedavi uyumunun azaldığını saptamıştır.

Literatürü incelediğimizde tedavi uyumu, yaşam kalitesi ve depresyonun Tip 2 DM hastalarında hastalığın yönetiminde önemli olduğu görülmektedir. Çalışmamızda Tip 2 DM tanısı alan hastalarda depresif belirtiler, yaşam kalitesi ve tedavi uyumunun; kullanılan tedavi türü ve sosyo-demografik değişkenler ile ilişkilerinin araştırılmasını amaçladık.

Yöntemler

Çalışmaya toplamda 570 Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hasta alındı. Bunlardan 38'i kendi isteği ile ya da görüşmeleri tamamlayamadığı için çalışmadan çıkarıldı. İki yüz seksen altısı Tip 2 DM tedavisi için Oral Antidiabetik İlaçlar + İnsülin (OAD + İNS) kullanan ve 246'sı yalnızca OAD kullanan hastalardan olmak üzere 532 hasta ile çalışma tamamlandı. Çalışma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı 20.02.2018 tarihli 2018-06 karar numarası ile alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra iç hastalıkları ve diyabet polikliniklerine başvuran hastalardan katılmaya gönüllü olanlar yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile poliklinik ortamında görüşme yapıldı. Bilgi formları hekim tarafından hasta ile yapılan yüze görüşme ile dolduruldu. Hastanın devam eden tedavi sürecine yanıtının değerlendirilmesi açısından HbA1c düzeyi saptandı. Tüm katılımcılara yaşam kalitesi, depresif semptomlar ve tedavi uyumlarının değerlendirilmesi için uygulanan ölçekler klinikte tamamladı.

Hasta Sağlık Anketi-9: Hasta Sağlık Anketi, günümüzde sağlık hizmetlerine başvuru yapan hastaların ruhsal zorluklarının saptanması amacıyla geliştirilmiş bireylerin kendilerinin kodlayabildiği bir ölçek olup, Spitzer ve ark. (16) tarafından geliştirilmiştir. HSA-9 uygulanan bireylerde depresyonun taraması için hazırlanmış bir ölçektir. Depresif bozukluk tanısını sorgulayan toplam dokuz maddeden oluşan bir ölçektir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Sarı ve ark. (17) tarafından yapılmıştır.

EQ-5D-3L (EuroQol Five-dimensional Three-level) Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği: Yaşam kalitesini ölçmede kullanılmakta olan bir genel sağlık değerlendirme aracıdır. Batı Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma Topluluğu olan EuroQol grubu tarafından geliştirilmiş ve birçok dile çevrilmiştir. Ölçeğe adını veren beş boyuttan oluşmaktadır. Ölçek EQ-5D indeks ve EQ-VAS olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (18). EQ-5D indeksi bölümü hareketi, özbakımı, olağan aktiviteleri, ağrı/rahatsızlık hissini aynı zamanda endişe/depresyonu sorgulayan beş boyuttan oluşur. Bu beş boyuta verilen cevaplar "problem yok, biraz problem var veya majör problem var" şeklinde üç seçeneklidir. EQ-5D VAS (görsel analog ölçeği) bölümünde katılımcılar kendi durumlarını termometre benzeri skala üzerinde işaretlerleler. İşaretlenen bu görsel ölçek ile 0-100 arasında değişen yaşam kalitesi skorları oluşturulur (19).

Morisky-8 Maddeli İlaç Uyum Anketi (MMAS-8):

Bu ölçek, tarama araştırmalarında ilaç tedavisine uyumu değerlendirmek için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (20). Hastanın kendi bildirimine dayalı olarak ilaç kullanım davranışlarını değerlendiren bir ölçektir. Ölçek sekiz sorudan oluşur. Ölçekten elde edilen toplamda 8 puan: yüksek uyumu, 6-7 puan: orta uyumu, <6 puan ise düşük uyumu ifade eder (21). MMAS-8 ölçeğinin DM hasta grupları için geçerlilik güvenilirlik çalışması Sayiner (22) tarafından yapılmıştır.

HbA1c: Biyokimyasal analizler için bireylerden, 8 saatlik açlık sonrasında kan örneklerinden elde edilmiştir. EDTA'lı tüplere alınan tam kan örneklerinin santrifüj edilmeden HPLC (high performance liquid chromatography) Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi yöntemi ile Drew DS-5 cihazında belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Değerlendirilmede sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Bağımsız iki kategorik değişken arasındaki ilişki Fisher's exact test ile incelenmiştir. Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki sürekli değişkenin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. İki ya da daha fazla sayıdaki bağımsız değişken ile bağımlı değişken arasındaki ilişki çoklu doğrusal regresyon modeli ile yapılmıştır. Değişken seçiminde geriye doğru çıkarma yöntemi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software

version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamızın Tip 2 DM'nin farmakolojik tedavisi için OAD + İNS kullanan hasta grubuna 154'ü kadın 132'si erkek olmak üzere 286 katılımcı alınmıştır. Çalışmamızın Tip 2 DM'nin farmakolojik tedavisi için yalnızca OAD kullanımı olan hasta grubuna 132'si kadın 114'ü erkek olmak üzere 246 katılımcı alınmıştır. Çalışma toplamda 532 katılımcı ile yapılmıştır.

OAD grubunun ortalama yaşı 54,3+8,5 iken OAD + İNS grubunun ortalama yaşı 56+7,6 idi. Yaş dağılımı açısından OAD ve OAD + İNS grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı (p=0,032). Çalışmaya katılan OAD grubu ortalama 8,3+5,6 yıl, OAD + İNS grubu ise 12,4+7,8 yıl ortalama hastalık süresine sahiptiler. Gruplar arasında hastalık süresi açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). Çalışmamız katılımcılarının eğitim durumlarının karşılaştırılmasında OAD grubunun OAD + İNS grubuna göre daha eğitilmiş olduğu görülmüştür (p<0,001). İki grup arasında gelir düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada OAD grubunun OAD + İNS grubuna göre daha üst gelir grubunda oldukları ve bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,016) (Tablo 1). Gruplar arasındaki sosyo-demografik farklılıkların çalışmamızda karşılaştırılan parametreler ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla regresyon analizleri yapıldı. Çoklu doğrusal regresyon modelinde yaş, süre, eğitim durumu ve gelir durumu ile HbA1c, HSA-9, EQ-İndeksi ve MMAS-8 skoru arasındaki ilişki değerlendirildi. Geriye doğru değişken seçimi uygulandı. HbA1c değerinin

Tablo 1. Katılımcıların sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılması

		OAD Ortalama + SS Medyan (min-maks)		OAD + İNS Ortalama + SS Medyan (min-maks)		p
Yaş		54,3+8,5 55 (32-67)		56+7,6 58 (32-65)		0,032*
Süre		8,3+5,6 7 (1-30)		12,4+7,8 11 (1-35)		<0,001*
		n	%	n	%	
Eğitim	Okur-yazar	30	12,2	47	16,4	<0,001**
	İlköğretim	149	60,6	200	69,9	
	Lise	46	18,7	35	12,2	
	Üniversite ve üzeri	21	8,5	4	1,4	
Gelir	0-bin	34	13,8	61	21,3	0,016**
	Bin-2 bin	150	61,0	180	62,9	
	2 bin-4 bin	51	20,7	36	12,6	
	4 bin üzeri	11	4,5	9	3,1	

SS: Standart sapma, OAD: Oral antidiyabetik ilaç, OAD+İNS: Oral antidiyabetik ilaç + insülin, min: Minimum, maks: Maksimum
*Mann-Whitney U test p değeri, **Fisher's exact p değeri

yaş düzeyindeki artış ile azalabileceği görüldü ($p<0,001$). HSA-9 değerinin hastalık süresi artışı ile artabileceği, yaş düzeyi artışı ve gelir düzeyi artışı ile azalabileceği görüldü ($p<0,001$). EQ-indeksi değerinin hastalık süresi artışı ile artabileceği görüldü ($p=0,040$). MMAS-8 toplam skorunun yaş düzeyindeki artış ve eğitim düzeyi yükselmesi ile artabileceği görüldü ($p=0,040$).

OAD kullanan 246 hastanın 130'u (%58) DM eğitimi almış iken OAD + İNS kullanan hastaların 225'i (%78,7) DM eğitimi almıştı. İki grup arasında DM eğitimi açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). OAD kullanan 246 hastanın 146'sında (%59,3) ek hastalık mevcut iken OAD + İNS kullanan 286 hastanın 202'sinde (%70,6) ek hastalık mevcuttu. OAD + İNS kullanımı olan grupta ek hastalık oranının istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu saptandı ($p=0,008$). İki grup karşılaştırıldığında; doktoruna güven ($p=0,416$), tedaviden fayda gördüğü düşüncesi ($p=0,449$), doktorunun yeterli zaman ayırdığı düşüncesi ($p=0,131$), doktoruna ulaşılabilirlik ($p=0,340$) açılarından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 2).

OAD grubunda HbA1c düzeyi 7,4+1,4 iken OAD+İNS grubunda 9,1+2,4 saptandı. OAD kullanan hastaların HbA1c düzeyleri OAD + İNS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü ($p<0,001$). OAD grubunda ortalama HSA-9 skoru 6,8+5,6 iken OAD + İNS grubunda 8,4+5,5 idi. OAD grubunda HSA-9 skorları OAD + İNS grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşüktü ($p<0,001$). OAD kullanımı olan hastaların OAD + İNS kullanımı olan hastalara kıyasla daha az depresif belirtiyeye sahip olduğu görüldü. OAD grubundan elde edilen EQ-indeksi skoru 0,76+0,3 iken OAD + İNS grubundan elde edilen skor 0,6+0,7 idi. İki grup

arasında EQ-indeksi skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,001$). OAD grubu katılımcılarının daha iyi yaşam kalitesine sahip oldukları görüldü. Hastaların kendilerini bir skala üzerinden değerlendirildiği EQ-VAS skorları açısından yapılan karşılaştırmada; OAD grubunda EQ-VAS=68,4+33,2 iken, OAD + İNS grubunda EQ-VAS=59,8+22,4 idi. Grupların EQ-VAS skorları açısından aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu, OAD grubundaki katılımcıların kendilerini daha iyi hissettikleri saptandı ($p=0,001$). Katılımcıların HSA-9 ölçek skorlarının şiddete bağlı olarak skor dağılımları yapıldığında OAD grubunun OAD + İNS grubuna oranla daha az depresif semptom şiddetine sahip oldukları görüldü. Aynı zamanda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,027$). Katılımcıların HSA-9 toplam skorunda 10 puanın kesim noktası olarak alınarak elde edilen depresyon tanısı dağılımında: OAD kullanımı olan 246 hastanın 64'ü depresyon tanısı alıyor iken, OAD + İNS kullanımı olan 286 hastanın 111'inde depresyon tanısı olduğu saptandı. OAD + İNS grubunun yalnızca OAD grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek depresyon tanısı aldıkları görüldü ($p=0,004$). OAD grubunda ortalama ölçek MMAS-8 skoru 6,1+1,7 iken OAD + İNS grubunda 5,6+1,9 saptandı. Gruplar arasında MMAS-8 toplam skorları açısından istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,002$). Ölçeğin skorlarının uyumun şiddetini belirleyen alt skorlara dağılımı yapıldığında OAD grubunda yüksek uyum gösteren katılımcıların yüzdesi (%31,7) OAD + İNS kullanan gruba göre daha fazla iken, OAD + İNS kullanımı olan grupta düşük uyum gösteren katılımcıların yüzdesi (%45,5) OAD kullanımı olan gruba göre daha fazla idi. OAD kullanımı olan grubun daha iyi

Tablo 2. Katılımcıların eğitim, komorbid hastalık ve tedavi konusundaki görüşlerinin karşılaştırılması

		OAD		OAD + İNS		p
		n (%)		n (%)		
DM eğitimi	1-Evet	130	52,8	225	78,7	<0,001
	2-Hayır	116	47,2	61	21,3	
Ek hastalık	1-Evet	146	59,3	202	70,6	0,008
	2-Hayır	100	40,7	84	29,4	
Doktoruna güveniyor mu?	1-Evet	244	99,2	282	98,6	0,416
	2-Hayır	2	0,8	4	1,4	
Tedaviden fayda gördüğünü düşünüyor mu?	1-Evet	238	96,7	275	96,2	0,449
	2-Hayır	8	3,3	11	3,8	
Doktoru yeterli zaman ayırır mı?	1-Evet	228	92,7	256	89,5	0,131
	2-Hayır	18	7,3	30	10,5	
Doktoruna ulaşabiliyor mu?	1-Evet	214	87,0	257	89,9	0,340
	2-Hayır	32	13,0	29	10,1	

DM: Diabetes Mellitus, OAD: Oral antidiyabetik ilaç, OAD + İNS: Oral antidiyabetik ilaç + insülin
Fisher's exact p değeri

uyum göstermiş olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,039$) (Tablo 3).

OAD grubunda MMAS-8 ile EQ-indeksi skorları arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde korelasyon saptandı ($r=0,184$ $p=0,002$). Benzer şekilde MMAS-8 skoru ile HSA-9 skoru arasında da negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($r=-0,346$ $p<0,001$). OAD + İNS grubunda MMAS-8 ile HSA-9 arasında negatif yönlü zayıf düzeyde ($r=-0,185$ $p=0,004$) korelasyon saptandı. MMAS-8 ile HbA1c arasında negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($r=-0,161$ $p=0,012$) (Tablo 4).

Tartışma

Tip 2 DM çok sayıda klinik müdahaleyi ve halk sağlığı politikası kararını gerektiren bir hastalıktır. Önemli bir sosyal ve ekonomik yüke neden olan zorlu bir halk sağlığı sorunudur. Dünya çapında prevalansı yüksektir ve sürekli artmaktadır. Tip 2 DM'nin tedavisinde glisemi, kan basıncı ve lipit profilini optimize etmek için sıkı kılavuzlar giderek daha fazla tavsiye edilmektedir ve hastalar için tedavi yükü artmıştır. Tip 2 DM'nin ilerlemesini ve komplikasyonları önlemek için bakımı optimize etmek gerektiği bildirilmiştir (23). Bu nedenle Tip 2 DM ile ilişkili faktörlerinin

belirlenmesi birçok ülkede sağlık planlamasında önemli bir önceliktir. Bu çalışmada yetişkin Tip 2 DM popülasyonunun temsili örnekleminde demografik, klinik ve sosyo-ekonomik parametreler ile yaşam kalitesi, tedavi uyumu ve depresyon arasındaki ilişkinin uygulanan tedavi yöntemi eşliğinde inceledik.

Sosyo-ekonomik faktörler ile diyabet hastalığının mortalitesi arasında ilişki olduğu ve bu faktörlerin insülin ile tedavi edilen Tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolün bir göstergesi olabileceği görülmüştür (24). Analizler, kötü sosyo-ekonomik durumun, daha yüksek oranlarda Tip 2 DM riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek sosyo-ekonomik statüye sahip bireylerin, daha sağlıklı bir yaşam tarzı davranışını benimsedikleri ve hastalık için daha az risk faktörüne sahip oldukları saptanmıştır. Daha düşük sosyo-ekonomik sınıfı olan kişilerin sağlık hizmetlerine ve bilgiye daha az erişme, obez, fiziksel olarak aktif olmayan ve sigara içen bireyler olma olasılıkları daha fazladır. Ayrıca, düşük sosyo-ekonomik statüdeki bireylerin sağlıklı bir diyetle daha az yatkın olmaları da Tip 2 DM'nin gelişimi ile ilişkilidir (25). Bizim çalışmamızda OAD + İNS grubundaki daha kötü glisemik kontrole sahip olduğunu gördüğümüz hastaların daha alt gelir grubunda olduğunu saptadık.

Tablo 3. Çalışma katılımcılarının ölçek sonuçları ve HbA1c tetkik sonuçlarının karşılaştırılması

		OAD Ortalama + SS Medyan (min-maks)		OAD + İNS Ortalama + SS Medyan (min-maks)		p
HbA1c		7,4+1,4 7,2 (5,6-12,9)		9,1+2,4 8,4 (5,4-18,9)		<0,001*
HSA-9 toplam		6,8+5,6 5 (0-27)		8,4+5,5 8 (0-23)		<0,001*
EQ-indeksi		0,76+0,3 0,8 (-0,6-1)		0,6+0,7 0,72 (-0,6-9)		<0,001*
EQ-VAS skala		68,4+33,2 70 (0-540)		59,8+22,4 60 (0-100)		0,001*
MMAS-8		6,1+1,7 6 (1-8)		5,6+1,9 6 (0-8)		0,002*
		OAD n (%)		OAD + İNS n (%)		
HSA-9 şiddet	Minimal (0-4)	100	40,7	85	29,8	0,027**
	Hafif (5-9)	80	32,5	95	33,3	
	Orta (10-20)	58	23,6	96	33,7	
	Şiddetli (≥ 20)	8	3,3	9	3,2	
Depresyon varlığı	1-Evet	66	26,8	111	38,8	0,004**
	2-Hayır	180	73,2	175	61,2	
MMAS-8-uyum	Yüksek Uyum, 8	78	31,7	65	22,7	0,039**
	Orta Uyum, 6-8	78	31,7	91	31,8	
	Düşük Uyum <6	90	36,6	130	45,5	

SS: Standart sapma, OAD: Oral antidiyabetik ilaç, OAD + İNS: Oral antidiyabetik ilaç + insülin, EQ-VAS: EQ-Görsel analog skala, EQ-5D-3L: Genel yaşam kalitesi, MMAS-8: Morisky-8 maddeli ilaç uyum anketi, min: Minimum, maks: Maksimum, HbA1c: Hemogloblin A1C, HSA-9: Hasta sağlık anketi-9

*Mann-Whitney U testi p değeri, **Fisher's Exact p değeri

Parajuli ve ark. (26) yaptıkları çalışmada tedaviye bağlılık seviyesindeki farkın ekonomik durum ile ilişkili olduğu görülmüştür. Üst orta sınıfa mensup kişilerin düşük olanlara göre daha yüksek tedaviye bağlılık seviyesine sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca DM tanılı hastalarda daha düşük yaşam kalitesi skorları ile daha düşük sosyo-ekonomik düzey arasında ilişki olduğunu göstermiştir (3). Çalışmamız OAD + İNS grubu hastalarının daha kötü yaşam kalitesi skorlarına sahip oldukları, daha düşük tedavi uyumu gösterdiklerini saptadık. Bu durumun düşük sosyo-ekonomik statüleri ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Artan hastalık süresinin hasanın tedaviye uyumunu azalttığı saptanmıştır. Bu durumun hastaların tedavi ve takip edecekleri diyet rejimlerinin kendilerine yaratacağı zorluklar nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Artan hastalık süresinin ölçeklerden elde edilecek toplam uyum puanını azaltacağı da öngörülmüştür (26). Tip 2 DM'de de hastalık süresi uzadıkça da tedavi uyumunun azaldığını saptamıştır (15). Bizim OAD + İNS kullanan hastalarımızın hastalık süreleri yalnızca OAD kullanan hastalardan daha uzundu. Daha uzun hastalık süresinin OAD + İNS grubundaki daha düşük tedaviye uyum, daha kötü yaşam kalitesi skorları ve daha yüksek depresif yakınmalar ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Tip 2 DM'li hastaların hasta olmayanlara göre daha düşük yaşam kalitesi skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca Tip 2 DM'de yaşam kalitesinin geliştirilmesinin terapötik sonucu iyileştirdiği saptanmıştır (27). Da Mata ve ark. (28) EQ-5D-3L ölçeği ile Tip 2 DM'li hastalar da yaşam kalitesini değerlendirilmiştir. Bu çalışmada depresif yakınmaların bu hastaların ortalama yaşam kalitesi skorlarını düşürdüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda

OAD + İNS kullanan grupta EQ-5D-3L yaşam kalitesi indeksi skorları ve EQ-VAS skorları daha düşük bulunmuştur. OAD + İNS kullanımı olan hastalarımızın yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu saptadık. Bu durumun uygulanan tedavi protokolü ile ilişkili olabileceğini düşündük. Ayrıca OAD + İNS grubumuzda HSA-9 ölçeği ile saptadığımız depresif bulguları gösteren skorlarımız daha yüksek bulunmuştur. Tip 2 DM'de OAD + İNS grubunda tedavi sürecinin hastada yarattığı zorlukların depresif yakınmaları artırmış ve yaşam kalitesini düşürmüş olduğunu düşündük. Tip 2 DM tanılı hastalarda hedef HbA1c değerlerine sahip olan hastaların fiziksel fonksiyon, ağrı, genel sağlık, sosyal işlev puan ortalamalarının, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu saptamıştır (12). OAD + İNS kullanan grupta daha fazla komorbidite ve daha kötü HbA1c skorları mevcuttu bu komorbid hastalıklar ve kötü hiperglisemik kontrolün de hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü kanaatindeyiz. OAD kullanan grupta yapılan korelasyon analizinde yaşam kalitesi arttıkça tedavi uyumunun arttığı görülmüştür. Buda Tip 2 DM tanılı hastalarda tedavi yönetimi ve sonuçların hastanın yaşam kalitesi ile önemli bağlantılara sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca OAD kullanan grubunun daha yüksek yaşam kalitesine sahip olmasının bu duruma neden olabileceğini düşündük.

Park ve ark. (29) Tip 2 DM tanılı hastalarda depresyon prevalansının %28,8 gibi genel popülasyona kıyasla yüksek oranlarda olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışmasından elde edilen sonuçlar, diyabetin komorbid bir depresyon olasılığını iki kat artırdığını saptamıştır (8). Depresyon ve glisemik kontrol arasında ilişki, insülin reçete edilen hastalar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu hastalarda depresyon ve yaşamın

Tablo 4. Grupların, MMAS-8, EQ-indeksi, HSA-9, HbA1c, düzeyi arasındaki ilişkinin korelasyon analizleri

			MMAS-8	EQ- indeksi	HSA-9	HbA1c
OAD	MMAS-8	r p	-	0,184 0,002	-0,346 <0,001	-0,044 0,455
	EQ-indeksi	r p	0,184 0,002	-	0,032 0,594	-0,001 0,986
	HSA-9	r p	-0,346 <0,001	0,032 0,594	-	0,008 0,895
	HbA1c	r p	-0,044 0,455	-0,001 0,986	0,008 0,895	-
OAD + İNS	MMAS-8	r p	-	0,116 0,069	-0,185 0,004	-0,161 0,012
	EQ-indeksi	r p	0,116 0,069	-	-0,106 0,099	0,032 0,615
	HSA-9	r p	-0,185 0,004	-0,106 0,099	-	0,000 0,995
	HbA1c	r p	-0,161 0,012	0,032 0,615	0,000 0,995	-

EQ-indeksi: Genel yaşam kalitesi ölçeği indeksi skoru, HSA-9: Hasta sağlık anketi-9, MMAS-8: Morisky-8 maddeli ilaca uyum anketi, OAD: Oral antidiyabetik ilaç, OAD + İNS: Oral antidiyabetik ilaç + insülin
Pearson's R

kalitesi arasındaki ilişki en fazladır (9). İnsülin tedavisinin DM tanılı hastalarda duygusal durum, bedensel ağrı ve fiziksel durum değerlendirmesini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (3). Çalışmamızda OAD + İNS kullanımı olan hastalarda daha yüksek depresyon skorları elde edilmiştir. Bu durumun uygulanan tedavi protokolü ile ilgili olabileceğini düşündük. Ayrıca depresyonun varlığının kan şekerinin kontrol altında tutulmasını ve tedaviye uyumu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Depresyonu olan diyabetik hastaların insülin direnci geliştirdiği de bildirilmiştir (12). OAD + İNS kullanımı olan grubumuz daha depresif ve daha kötü HbA1c skorlarına sahipti. Aynı zamanda çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizlerinde hem OAD hem de OAD + İNS kullanan grupta hastaların depresyon düzeylerinin azaldıkça tedavi uyumunun arttığı görülmüştür. Bu da bize Tip 2 DM tanılı hastalarda depresif semptomların izleminin önemini göstermektedir.

DM ile ilgili yapılan çalışmalar tedavi önerileri ile hedef başarı arasında önemli boşluğun olduğunu göstermektedir. İnsülin kullanımı olan DM tanılı kişilerde durum dramatik olarak daha kötüdür. Tip 2 diyabetli diğer kişilere kıyasla, insülin kullanıcılarının daha zayıf glisemik kontrolleri vardır. Muhtemelen başlangıçtan beri daha kötü glisemik kontrolü olan DM tanılı bireylerin ilerde insülin alma olasılığı daha yüksektir (30). Tedavi uyumunun zayıf olan DM tanılı hastaların, daha fazla insülin kullanımına sahip oldukları bulunmuştur (31). Ülkemizde Tip 2 DM'li hastalarda MMAS-8 kullanılarak yapılan bir çalışmada hastaların ilaç tedavisi puanları ortalaması 5,4±2,2 olarak belirlenmiştir ve ilaç tedavisine uyumlarının düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (32). Tip 2 DM hastalarında hipoglisemi yaşayan hastaların yaşamayan hastalara oranla daha kötü tedavi uyumu skorları aldıkları saptanmıştır (33). DiBonaventura ve ark. (34) MMAS-8 ölçeği kullanarak yaptığı bir çalışmada tedaviye uyumsuzluk seviyesi, HbA1c'de 0.21'lik bir artış ile ilişkili bulunmuştur. Aynı zamanda uyumsuzluk doktor ziyaretleri, acil servis ziyaretleri ve hastaneye yatış sayısında sırasıyla %4,6, %20,4 ve %20,9'luk bir artış ile ilişkili saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da OAD + İNS kullanımı olan popülasyonda tedavi uyumu ve sonuçları daha kötü idi. Çalışmamız verilerinden elde edilen korelasyon analizinde OAD + İNS grubunda hastaların tedavi uyumu arttıkça HbA1c düzeylerinin azaldığı görülmüştür. OAD grubunda tedavi uyumu arttıkça yaşam kalitesi artmıştır. Ayrıca her iki grupta tedavi uyumu arttıkça depresif belirtiler azalmıştır. Sonuçlarımız OAD + İNS grubumuzda tedavi uyumunun HbA1c ilişkisinin OAD grubuna göre daha anlamlı olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı sosyo-demografik değişkenler açısından gruplar arasında bazı farklılıklar

olması idi. Bu sosyo-demografik değişkenlerin iki grup arasında tamamen benzer olmamasının karşılaştırmada kullandığımız kimi parametreleri etkileyebileceğini de saptadık. Aynı zamanda katılımcılarımızın bir kısmının hastalığın alevlenme dönemlerinde hastane başvurusu yaptıkları düşünüldüğünde; yaşam kalitesi ve depresif yakınmalara ait bulguların kesitsel değerlendirilmesi, mevcut oranların daha yüksek çıkmasına neden olabilir. Hali hazırda hastane başvurusu yapmayan daha stabil olan gruptaki Tip 2 DM tanılı hastaların yaşam kalitesi ve depresif yakınmalara ait skorlarının daha iyi olabileceğini düşündük.

Sonuç

Sonuçlar bize OAD + İNS kullanımı olan hasta grubunda tedaviye uyumun daha güç olduğunu, daha fazla depresif yakınmalara sahip olduklarını ve yaşam kalitelerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Hastaların DM tanısı aldıktan sonra tedaviye uyumlarının artırılarak ve depresif semptomların azaltılarak hastalık prognozundaki insülin tedavisine gidiş oranları azaltılabileceğini düşünüyoruz. Tip 2 DM tanılı hastaları değerlendirirken yaşam kalitesini gözetenek yaklaşımda bulunmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz. Tip 2 DM hastalarına müdahale eden tedavi ekibinin, özellikle de insülin kullanımı olan hastalarda bu değişkenleri gözetenek yaklaşımda bulunmasının hem hasta hem de sağlık sistemleri için önemli faydalar getireceği sonucunda vardık.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.M.K., T.K. Dizayn: A.M.K., T.K. Veri Toplama veya İşleme: A.M.K., T.K. Analiz veya Yorumlama: A.M.K., T.K. Literatür Arama: A.M.K., T.K. Yazan: A.M.K., T.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C ve TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Miki Matbaçılık: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, Mayıs 2014. s.15-25.
2. Eker S. Prevalence of Depression Symptoms in Diabetes Mellitus. Open Access Maced J Med Sci 2018;6:340-3.
3. Mikailiūkštienė A, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Žagminas K, Šaulyga J, Stukas R. Quality of life in relation to social and disease factors in patients with type 2 diabetes in Lithuania. Med Sci Monit 2013;19:165-74.
4. Leśniowska J, Schubert A, Wojna M, Skrzekowska-Baran I, Fedyna M. Costs of diabetes and its complications in Poland. Eur J Health Econ 2014;15:653-60.

5. Eren I, Erdi Ö, Çivi I. The quality of life in the patients with type II diabetes mellitus and effects of complications on the quality of life. *Clin Psychiatri* 2004;7:85-94.
6. Lau CY, Qureshi AK, Scott SG. Association between glycaemic control and quality of life in diabetes mellitus. *J Postgrad Med* 2004;50:189-93.
7. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. *Bull World Health Organ* 2000;78:413-26.
8. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78.
9. Aikens JE, Perkins DW, Piette JD, Lipton B. Association between depression and concurrent Type 2 diabetes outcomes varies by diabetes regimen. *Diabet Med* 2008;25:1324-9.
10. Jeong JH, Um YH, Ko SH, Park JH, Park JY, Han K, Ko KS; Task Force Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association. Depression and Mortality in People with Type 2 Diabetes Mellitus, 2003 to 2013: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J* 2017;41:296-302.
11. Brieler JA, Lustman PJ, Scherrer JF, Salas J, Schneider FD. Antidepressant medication use and glycaemic control in co-morbid type 2 diabetes and depression. *Fam Pract* 2016;33:30-6.
12. Altınok A, Marakoğlu K, Kargın NÇ. Evaluation of quality of life and depression levels in individuals with Type 2 diabetes. *J Family Med Prim Care* 2016;5:302-8.
13. Atinga RA, Yarney L, Gavu NM. Factors influencing long-term medication non-adherence among diabetes and hypertensive patients in Ghana: A qualitative investigation. *PLoS One* 2018;13:e0193995.
14. Kassahun T, Gesesew H, Mwanri L, Eshetie T. Diabetes related knowledge, self-care behaviours and adherence to medications among diabetic patients in Southwest Ethiopia: a cross-sectional survey. *BMC Endocr Disord* 2016;16:28.
15. Fadare J, Olamoyegun M, Gbadegesin BA. Medication adherence and direct treatment cost among diabetes patients attending a tertiary healthcare facility in Ogbomosho, Nigeria. *Malawi Med J* 2015;27:65-70.
16. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and Utility of A Self-Report Version Of PRIME-MD: The PHQ Primary Care Study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999;282:1737-44.
17. Sarı YE, Kökçüoğlu B, Balçioğlu H, Bilge U, Çolak E, Unluoğlu İ. Turkish reliability of the patient health questionnaire-9. *Biomedical Research* 2016; Special Issue: S460-S462.
18. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
19. Süt, KH. Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Yaşam Kalitesi: EQ-5D Ölçeğinin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması, Yüksek Lisans Tezi, Edirne. 2009.
20. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008;10:348-54.
21. Oğuzülgen İK, Köktürk N, Işıkdöğün Z. Astım ve Kronik obstrüktif akciğer hastalarında Morsiky 8-Maddeli uyum anketinin (MMAS-8) Türkçe geçerliliğinin kanıtlanması çalışması. *Tuberk Toraks* 2014;62:101-7.
22. Sayiner ZA. Diabetes mellitusta morisky tedavi uyum ölçeği-8' in Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması ve hastalarda tedavi uyumunu gösteren faktörlerle ilişkisinin saptanması, uzmanlık tezi, Ankara, 2014.
23. Ulrich S, Holle R, Wacker M, et al. Cost burden of type 2 diabetes in Germany: results from the population-based KORA studies. *BMJ Open* 2016;6:e012527.
24. Assari S, Moghani Lankarani M, Piette JD, Aikens JE. Socioeconomic Status and Glycemic Control in Type 2 Diabetes; Race by Gender Differences. *Healthcare (Basel)* 2017;5.pii: E83.
25. Tentolouris N, Andrianakos A, Karanikolas G, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with obesity, smoking and low socioeconomic status in large and representative samples of rural, urban, and suburban adult Greek populations. *Hormones (Athens)* 2012;11:458-67.
26. Parajuli J, Saleh F, Thapa N, Ali L. Factors associated with nonadherence to diet and physical activity among Nepalese type 2 diabetes patients; a cross sectional study. *BMC Res Notes* 2014;7:758.
27. PrasannaKumar HR, Mahesh MG, Menon VB, Srinath KM, Shashidhara KC, Ashok P. Patient Self-reported quality of life assessment in Type 2 diabetes mellitus: A pilot study. *Niger J Clin Pract* 2018;21:343-9.
28. da Mata AR, Álvares J, Diniz LM, et al. Quality of life of patients with Diabetes Mellitus Types 1 and 2 from a referral health centre in Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9:739-46.
29. Park CY, Kim SY, Gil JW, Park MH, Park JH, Kim Y. Depression among Korean Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: Ansan-Community-Based Epidemiological Study. *Osong Public Health Res Perspect* 2015;6:224-32.
30. Wong K, Glovaci D, Malik S, et al. Comparison of demographic factors and cardiovascular risk factor control among U.S. adults with type 2 diabetes by insulin treatment classification. *J Diabetes Complications* 2012;26:169-74.
31. Crowley MJ, Holleman R, Klamerus ML, Bosworth HB, Edelman D, Heisler M. Factors associated with persistent poorly controlled diabetes mellitus: clues to improving management in patients with resistant poor control. *Chronic Illn* 2014;10:291-302.
32. Küçük E, Yapar K. Health perception, health-related behaviors, and medication adherence of patients with Type II Diabetes: a study in the Black Sea Region of Turkey. *TAF Prev Med Bull* 2016;15:285-92.

33. Lopez JM, Annunziata K, Bailey RA, Rupnow MF, Morisky DE. Impact of hypoglycemia on patients with type 2 diabetes mellitus and their quality of life, work productivity, and medication adherence. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:683-92.
34. DiBonaventura M, Wintfeld N, Huang J, Goren A. The association between nonadherence and glycosylated hemoglobin among type 2 diabetes patients using basal insulin analogs. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:873-82.



Correlation of the Severity of Carotid Artery Stenosis Identified by 64 Detected CT using "CC" Method with Color Doppler Ultrasound Findings

64 Kesitli BT'de "CC" Yöntemiyle Tespit Edilen Karotid Arter Darlık Şiddetinin Doppler Ultrasonografi Bulguları ile Korelasyonu

Ata Turgut, Behice Kaniye Yılmaz*, Elif Ergun**, Pınar Nercis Koşar**

Mardin Kızıltepe State Hospital, Clinic of Radiology, Mardin, Turkey

*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey

**Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the correlation between the severity of carotid stenosis determined with 64-multidetector row computed tomographic angiography (CTA) (64-MDCTA) using the "common carotid" (CC) method and color Doppler ultrasound (CDUS) findings.

Methods: Two hundred and eighty-six internal carotid arteries (ICAs) of 143 patients with a history of transient ischemic attack/stroke and suspected ICA stenosis who were referred for cervical CTA were examined. Plaque location, plaque type and stenosis severity were reported with CDUS and CTA. Stenosis severity was calculated with CTA using the CC method. The results were compared retrospectively.

Results: Plaques were observed in a total of 202 (72.2%) ICAs by CDUS and using MDCTA in a total of 200 (71.4%) ICAs. The plaques were classified according to the plaque type as soft, calcified and mixed by CDUS and by MDCTA. Stenosis $\geq 70\%$ was observed in 12.2% of cases on CDUS and in 10.0% of cases on CTA. A correlation of 91% ($r=91$, $p<0.001$) was observed between findings of CDUS and CTA for the determination of the grade of carotid stenosis.

Conclusion: Stenosis measurement done using the CC method is highly correlated with CDUS findings. The CC method is a candidate for widespread use in carotid stenosis measurement in routine practice.

Keywords: Carotid artery, stenosis, Doppler, plaque

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı 64 kesitli multidedektör bilgisayarlı tomografi anjiyografide (BTA) "common carotid" (CC) yöntemine göre tespit edilen karotis darlık şiddetinin, renkli Doppler US (RDUS) bulguları ile korelasyonunu araştırmaktır.

Yöntemler: Geçici iskemik atak/inme öyküsü ve karotid arterlerde darlık şüphesi nedeniyle ile boyun BTA'ya referans edilen 143 hastada 286 internal karotid arter (İKA) incelendi. Plak lokalizasyonu, plak tipi ve stenoz derecesi RDUS ve BTA ile rapor edildi. Stenoz derecesi BTA'da CC metoduna göre hesaplandı. Elde edilen sonuçlar sırasıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: RDUS'da toplam 202 İCA'da (%72,2) ve BTA'da toplam 200 İCA'da (%71,4) plak izlendi. İzlenen plaklar RDUS ve BTA ile yumuşak, kalsifik ve mikst plak olarak sınıflandırıldı. RDUS ile olguların %12,2'sinde ≥ 70 'inde darlık kaydedilirken, BTA'da olguların %10,0'unda ≥ 70 darlık kaydedildi. Karotid darlık düzeyi belirlenmesinde RDUS ve BTA bulguları arasında %91 ($r=91$ $p<0.001$) korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: CC yöntemi ile yapılan stenoz ölçümlerin RDUS bulguları ile yüksek oranda koreledir. CC metodu karotid stenozunun ölçülmesinde rutin pratikte yaygın olarak kullanıma adaydır.

Anahtar Sözcükler: Karotid arter, stenoz, Doppler, plak

Introduction

Carotid artery (CA) stenosis is regarded as one of the most important risk factors of transient ischemic attack and stroke which is the second most common cause of death in the world (1). In many studies, it has been demonstrated that the risk for stroke associated with extracranial CA diseases is related with the parameters such as grade of stenosis, plaque type and plaque characteristics (ulcerated, hemorrhagic plaque) (2). Grade of stenosis is considered the main parameter for selecting the most appropriate treatment and determining the grade of stenosis accurately is very important for the correct treatment approach (3).

Digital subtraction angiography (DSA) is considered the gold standard for the examination of the CAs and detection of stenosis. However, since the method is invasive and expensive, color Doppler ultrasound (CDUS) is usually used as the initial diagnostic method because it provides both anatomical and physiological information and is a cheap and reliable tool. However, CDUS has some disadvantages such as being operator-dependent, not displaying the vessel lumen in the presence of dense plaque calcification and spectral parameters may change according to the device brand. Hence, alternative modalities, such as magnetic resonance angiography (MRA) and computed tomographic angiography (CTA) have started to be used widely (1,4,5).

Studies which used DSA as reference reported that CTA had a high sensitivity and specificity for determination of severe stenosis (6,7).

The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), European Carotid Surgery Trial (ECST) and the common carotid (CC) methods are the three different methods used to measure the degree of internal CA (ICA) stenosis. Residual ICA luminal diameter at maximal lumen narrowing is compared with the normal distal ICA diameter in NASCET, with the estimated normal ICA diameter at the lesion level in ECST and with the normal CCA diameter in CC method. Using the three different methods in clinical practice can lead to confusion.

The aim of this study was to investigate the correlation between the severity of carotid stenosis determined with CTA using CC method and CDUS findings.

Methods

A total of 286 ICAs of 143 patients with a history of transient ischemic attack/stroke and suspected CA stenosis, who were referred for CTA examination between June 2009 and June 2010, were examined. Three patients were excluded due to short neck, high localized bifurcation and intensive plaque calcification. The remaining 140 patients (280 ICAs) were included in the study. Location

of the plaque in the ICA and the plaque type were determined by CDUS and the grade of the stenosis was calculated. About 5-10 days after CDUS (mean 7 days), CTA was performed for all patients. Blinded to the results of CDUS, plaque location, plaque type and stenosis grade were reported. The stenosis grade in CTA was calculated using the CC method (8). The results were compared retrospectively, and correlation between the grade of carotid stenosis determined by 64-multidetector row CTA (64-MDCTA) and determined by CDUS was investigated.

CTA examinations were performed by a 64-slice computed tomography (CT) scanner (Aquilion, Toshiba, Tokyo, Japan). 75 mL (350 mg I/100 mL) non-ionic contrast medium was injected through a 20-gauge IV cannula placed in the right antecubital vein with a flow-rate of 5 mL/s followed by 20 mL of saline. Optimal scan timing was determined manually and image acquisition was started as soon as the contrast medium arrived at the ICA at the level of cervical two vertebra. Slice thickness, field of view, pitch, mAs and kilovolt were 3 mm, 512x512, 320 mm, 0.641, 440 and 120 kV, respectively.

The images obtained were transferred to a remote workstation for evaluation (Vitrea 2, Vital images Inc., Minnetonka, Minn., USA). Image analysis was done with the evaluation of axial images, multiplanar reconstruction (MPR) and oblique MPR images in the first line. Subsequently, the examination was detailed with maximum intensity projection (MIP), curved planar reformats CPR and three-dimensional volume rendered (3D VR) reconstructions. 3D VR images were used for the anatomical evaluation rather than diagnostic purpose. Degree of carotid stenosis was assessed according to the CC method in which measurements were performed in oblique axial plane perpendicular to the lumen center line and the ratio of the diameter of the residual lumen at the site of maximal stenosis of the ICA bulb to the diameter of normal common CA (CCA) lumen was calculated.

DUS examinations were performed with GE LOGIQ S6, with a 7.5 MHz linear transducer. The patients were in the supine position with the head slightly extended and rotated opposite to the examined side. The grade of carotid stenosis was determined according to peak systolic velocity (PSV) and end diastolic velocity (EDV) at the site of maximal stenosis of the ICA bulb and by calculating the ratio of ICA PSV-to-PSV in the CCA (9).

There is not necessary to obtain ethics committee approval nor informed consent, due to the study is retrospective.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as arithmetic mean \pm standard deviation, and frequency of categorical variables were expressed as number. Consistency

between severity of CA stenosis determined with DUS USG and MDCTA was analysed with correlation analysis and Pearson correlation (PC) test was done for this purpose. PC value varies between 0 and 1 and values above 0.9 indicates a strong correlation (correlation coefficient of 0.00-0.25 is interpreted as a very weak correlation, 0.26-0.49 a weak correlation, 0.50-0.69 a moderate correlation, 0.70-0.89 a strong correlation, 0.90-1.0 a very strong correlation).

Results

Of the 140 patients included, 79 (56.4%) were female, and 61 (43.6%) were male. The mean age of the patients was 62.53 ± 12.07 (range=28-91) years. In CDUS, plaques were observed in a total of 202 ICAs (72.2%). Distribution and types of plaques detected by CTA and DUS are provided in Table 1 and 2.

The degree of stenosis is evaluated in three groups: <50%, 50-69%, and $\geq 70\%$. CDUS revealed an ICA stenosis of <50% in 80 ICAs; 50-69% in 62 ICAs and $\geq 70\%$ in 34 ICAs. CTA showed an ICA stenosis of <50% in 88 ICAs; 50-69% in 56 ICAs and $\geq 70\%$ in 28 ICAs (Figure 1a, 1b, 2a, 2b). In the determination of carotid stenosis, a correlation of 91% ($r=91$ $p<0.001$) was found between the findings of CDUS and CTA. The distribution of patients according to the grade of stenosis is shown in Table 3.

Discussion

Extracranial CA atherosclerosis is the major risk factor for cerebrovascular events. Parameters such as

Table 1. The distribution according to the plaque localization in CDUS and CTA

Plaque localization	CDUS (n, %)	CTA (n, %)
There was no plaque	78 (27.9%)	80 (28.6%)
Right ICA	116 (41.4%)	115 (41.1%)
Left ICA	86 (30.7%)	85 (30.3%)
Total	280	280

CDUS: Color Doppler ultrasound, CTA: Computed tomographic angiography, ICA: Internal carotid arteries

Table 2. The distribution of patients according to the plaque type in CDUS and CTA

Plaque type	CDUS (n, %)	CTA (n, %)
There was no plaque	78 (27.9%)	80 (28.6%)
Soft plaque	76 (27.1%)	78 (27.9%)
Calcified plaque	18 (6.4%)	18 (6.4%)
Mixed plaque	108 (38.6%)	104 (37.1%)
Total	280	280

CDUS: Color Doppler ultrasound, CTA: Computed tomographic angiography

CA stenosis, plaque type, ulcerations, and hemorrhage in the plaque are well-known factors associated with stroke (10). It has been demonstrated by the NASCET and ECST studies, which were conducted in the 1990s, and the Asymptomatic CA Stenosis Study conducted in 1995 that carotid endarterectomy was effective in preventing stroke in the presence of high-grade carotid stenosis. Therefore, accurate determination of stenosis grade is the most decisive point in determining the correct treatment approach (3).

DSA still remains the gold standard in the evaluation of CA stenosis. However, DSA is an expensive method with a neurological and non-neurological complications rate of 4% and persistent neurological deficit risk of 0.07%-0.5% (11-13). Therefore, alternative imaging methods are needed. CDUS, CTA and MRA are widely used in this regard.

CDUS is the most common and first-line method which has been used for many years in the evaluation of carotid diseases. It has advantages such as being non-invasive, inexpensive, widely available, providing functional information as well as morphological information. In addition, lack of ionising radiation is an important advantage of CDUS. However, CDUS is an operator-dependent examination, and its diagnostic accuracy decreases in differentiating occlusion from severe stenosis. Due to these disadvantages of CDUS, CTA has gained increasing importance especially in patients prepared for surgery, and has been widely accepted in evaluation of the CAs, in parallel with the latest technological developments in the last decade. It has been reported that CTA was more useful than CDUS in patients considered for surgery (14,15). In their study comparing CTA, CDUS and DSA, Link et al. (16) reported that CTA had higher sensitivity, specificity, and predictive values than CDUS in the evaluation of carotid disease and determining disease requiring surgery.

Saba et al. (3) investigated the correlation between stenosis grade (calculated according to the NASCET method) detected by 4-slice CTA and DUS and found a satisfactory level of correlation with the rate of 72.19% ($\kappa=0.659$).

Table 3. The distribution of the patients according to the mild, moderate and severe stenosis determined with CDUS and CTA

Grade of stenosis	CDUS (n, %)	CTA (n, %)
Normal	104 (37.1%)	108 (38.6%)
<50	80 (28.6%)	88 (31.4%)
%50-69	62 (22.1%)	56 (20.0%)
≥ 70	34 (12.2%)	28 (10.0%)
Total	280	280

CDUS: Color Doppler ultrasound, CTA: Computed tomographic angiography

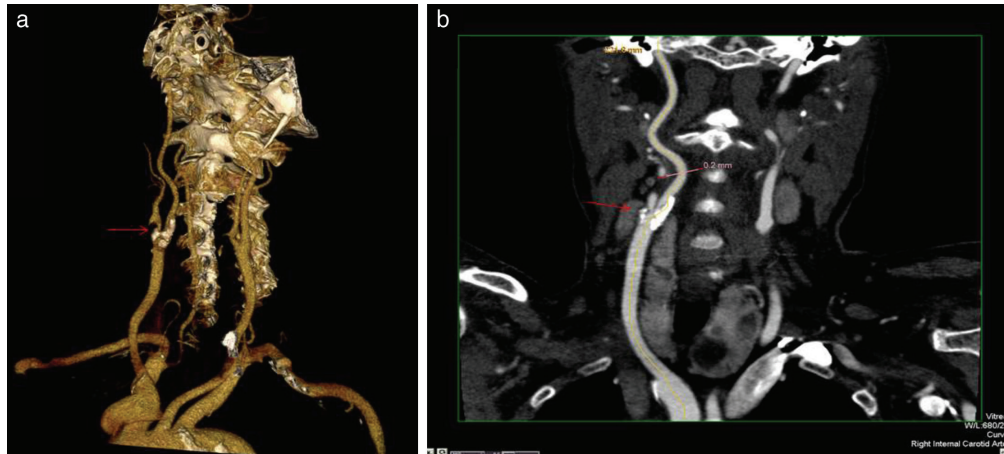


Figure 1. VR (a) CPR (b) images show 75-80% stenosis in right carotid bulb (red arrow)

VR: Volume rendering, CPR: Curved planar reformat

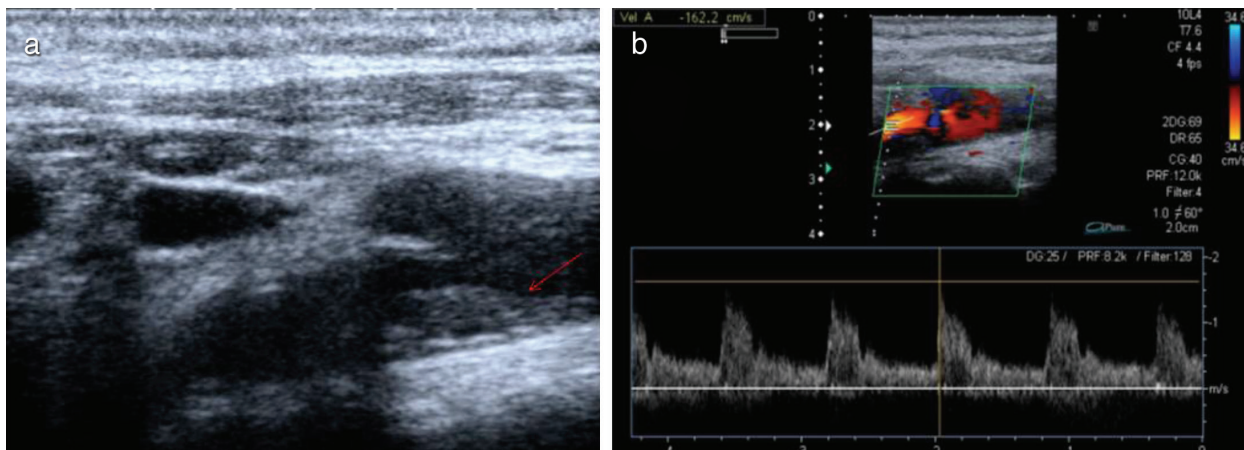


Figure 2. Longitudinal image shows hypoechoic soft carotid artery bulb plaque (red arrow) (a) Spectral Doppler shows ICA stenosis of 50% to 69% diameter with a peak systolic velocity of 162 cm/s (b)

ICA: Internal carotid artery

Prehn et al. (1) evaluated the correlation of CA stenosis determined by 16-slice CTA by using the NASCET and ECST methods with the findings of CTA and CDUS, and found a moderate correlation between the two methods.

Conclusion

In our study, the correlation between carotid stenosis grade determined by 64-slice CTA according to the CC method and stenosis grade determined by CDUS was evaluated and a high level of correlation (91%) was detected between the two methods (correlation coefficient, $r=0.91$ ($p<0.001$)). The reason for this high correlation, when compared to the other two studies, can be the difference in the CT technology used. We think that the increased spatial and temporal resolution in 64-slice CT may provide more accurate determination of stenosis

grade and an opportunity to obtain results more in line with the findings of CDUS. In addition, in the aforementioned studies, stenosis degree was determined by the NASCET and ECST methods, but the CC method was used in our study; this difference may be another reason.

Although stenosis grades determined by the ECST and CC methods are compatible with each other, there are some studies reported that the NASCET method calculated stenosis grade lower than it was actually (17,18). In this study, the reason for choosing the CC method in CTA for determining carotid stenosis grade is that, prospective studies with larger series have been performed with the ECST and NASCET methods, but the CC method has not been investigated widely yet (8,19,20).

Staikov et al. (18) compared NASCET and ECST and CC methods for grading of carotid stenosis and they analysed

the correlation between angiographic and DUS findings. The stenosis determined by ECST and CC was graded at a similar rate, however, NASCET underestimated stenosis degree. Reproducibility was determined by the CC method with the highest correlation, the accuracy for US with the CC and ECST methods was determined to be 94% and with the NASCET method, 84%.

In their study, comparing degree of ICA stenosis measurements made by the NASCET, ECST and CC methods using 64-MDCTA, Kılıckap et al. (21) found that NASCET showed the lowest value while the degree of stenosis measured by ECST was close to that with CC. While intra and inter-observer variability of the CC method was lower than NASCET and ECST, its reproducibility was higher compared to the two other methods.

Rothwell et al. (22) demonstrated that all the three methods had similar ability of to predict ipsilateral carotid distribution ischemic stroke, but the most reproducible method was the CC.

To determine the grade of stenosis with a single method is essential for the use of a common language. For determining the standard method which will be used, the reliability of the method and the long-term results of a clinical approach determined according to stenosis grades detected by this method are essential. The indicator of the reliability of the method is the intra-observer and interobserver variability.

The CC method is a candidate for widespread use considering the studies emphasizing its higher reproducibility and less interobserver-intra-observer variability. This study indicated that stenosis measurement done with the CC method was highly correlated with DUS findings. Therefore, we consider that stenosis measurement with the CC method may be used in routine practice. Since atherosclerotic changes in CCA are less common, there is an additional advantage in taking CCA as a reference point. However, this method needs to be investigated in larger series.

Authorship Contributions

Concept: A.T., E.E., P.N.K. Design: A.T., E.E., P.N.K. Data Collection or Processing: A.T., B.K.Y. Analysis or Interpretation: A.T., B.K.Y. Literature Search: A.T., E.E. Writing: A.T., E.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

1. Prehn JV, Muhs BE, Pramanik B, et al. Multidimensional Characterization of Carotid Artery Stenosis Using CT Imaging: A Comparison with Ultrasound Grading and Peak Flow Measurement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:267-72.
2. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005;111:2768-75.
3. Saba L, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. Agreement between multidetector-row CT angiography and ultrasound echo-color Doppler in the evaluation of carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:525-32.
4. Rothwell PM. For severe carotid stenosis found on ultrasound, further arterial evaluation prior to carotid endarterectomy is unnecessary: the argument against. *Stroke* 2003;34:1817-9.
5. Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis: A Perspective for 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
6. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000;31:2168-74.
7. Sameshima T, Futami S, Morita Y, et al. Clinical usefulness of and problems with three-dimensional CT angiography for the evaluation of arteriosclerotic stenosis of the carotid artery: comparison with conventional angiography, MRA, and ultrasound sonography. *Surg Neurol* 1999;51:301-8.
8. Williams MA, Nicolaiades AN. Predicting the normal dimensions of the internal and external carotid arteries from the diameter of the common carotid. *Eur J Vasc Surg* 1987;1:91-6.
9. Moneta GL, Edwards JM, Chitwood RW, et al. Correlation of NASCET: Angiographic definition. *J Vasc Surg* 1993;17:152-9.
10. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and Ultrasound in the Study of Ulcerated Carotid Plaque Compared with Surgical Results: potentialities and Advantages of Multidetector Row CT Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1061-6.
11. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990;21:209-22.
12. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-6.
13. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke* 1999;30:317-20.
14. Saba L, Mallarini G. MDCTA of Carotid Plaque Degree of Stenosis: Evaluation of Interobserver Agreement. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W41-6.
15. Saba L, Montisci R, Sanfilippo R, Mallarini G. Multidetector row CT brain and carotid artery: a correlative analysis. *Clinical Radiology* 2009;64:767-78.
16. Link J, Brossmann J, Penselin V, Glüer C, Heller M. Common carotid artery bifurcation: preliminary results of CT angiography and color-coded duplex sonography compared

- with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:361-5.
17. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Ferdinandy R, Findlay JM. CT angiography for the detection and characterization of carotid artery bifurcation disease. *Stroke* 2000;31:2168-74.
 18. Staikov IN, Arnold M, Mattle HP, et al. Comparison of the ECST, CC, and NASCET grading methods and ultrasound for assessing carotid stenosis. *European Carotid Surgery Trial. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. J Neurol* 2000;247:681-6.
 19. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy insymptomatic patients high with grade stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-53.
 20. Farrel B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J and Warlow CP. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998;351:1379-87.
 21. Kılıckap G, Ergun Elif, Başbay E, Kosar P, Kosar U. Carotid stenosis evaluation by 64-slice CTA: comparison of NASCET, ECST and CC grading methods. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1257-66.
 22. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Warlow CP. Prognostic value and reproducibility of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke* 1994;25:2440-4.



Invasive Management of Abscess Due to Splenic Infarct: A Retrospective Analysis of Thirteen Cases

Splenik Enfarkta Bağlı Absenin İnvaziv Tedavisi: On Üç Olgunun Retrospektif Analizi

Harun Karabacak, Selim Tamam, Şener Balas, Serhat Tokgöz, Kerim Bora Yılmaz, Melih Akıncı*, Onur Ergün*, Hasan Ali Durmaz*, Metin Aydın, Muzaffer Akkoca, Cem Azılı

University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, Ankara, Turkey

*University of Health Sciences, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: Splenic infarction is a rare condition successfully treated with medical methods in general. The aim of this study was to evaluate the invasive treatment options in patients with splenic infarction-associated abscess.

Methods: Files of thirteen patients, who underwent percutaneous drainage or a surgical procedure due to abscess as a result of splenic infarction, were retrospectively reviewed. Age symptoms, results of physical and radiological examinations and therapeutic methods were analyzed.

Results: A total of 13 patients with the mean age of 56±18 years were included in the study. Seven (54%) patients were female and six (46%) were male. Acute abdomen was observed in 11 patients (85%), and acute abdomen as well as high white blood cell (WBC) count (>15000/mL) in nine patients (70%). Percutaneous drainage was performed in five patients (39%) and splenectomy in eight patients (62%), all of whom were diagnosed with splenic abscess by means of computed tomography. There was no difference in age, gender, acute abdomen, WBC count, platelet count and mortality between patients who underwent splenectomy and percutaneous drainage group, whereas in the splenectomy group, the number of associated diseases was higher and the length of hospital stay was longer (p=0.017 and p=0.011, respectively).

Conclusion: Percutaneous drainage and, when necessary, splenectomy should be performed in patients who develop abscess as a result of splenic infarct, whose general health conditions deteriorates and whose symptoms do not improve and who have high WBC count despite medical treatment.

Keywords: Splenic infarct, abdominal pain, splenectomy, splenic abscess

Öz

Amaç: Splenic enfarkt nadir bir dalak patolojisidir ve genel olarak tıbbi yöntemlerle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu çalışmada ise splenic enfarkta bağlı apse gelişen hastalarda invaziv tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntemler: Splenic enfarktüs sonucu apse nedeniyle perkütan drenaj veya cerrahi işlem uygulanan 13 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Yaşlar, semptomlar, fizik muayene, radyolojik muayene ve tedavi yöntemleri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların yedisi (%54) kadın, altısı (%46) erkekti ve yaş ortalamaları 56±18 (28-84) idi. On bir hastada (%85) akut karın, dokuz hastada (%70) yüksek lökosit sayısı (WBC) (>15000/mL) görüldü. Beş hastada (%39) perkütan drenaj, sekiz hastada (%62) ise splenektomi yapıldı; bunların tümü bilgisayarlı tomografi ile splenic apse tanısı aldı. Perkütan drenaj ile splenektomi yapılan hastalarda yaş, cinsiyet, akut karın durumu, WBC, trombosit sayısı ve mortalite arasında fark bulunmazken, splenektomi grubunda eşlik eden hastalık sayısı daha fazla idi (p=0,017) ve hastanede kalış süresi uzundu (p=0,011).

Sonuç: Splenic infarkt sonucu apse gelişen, genel durum bozukluğu olan, tıbbi tedaviye rağmen semptomları ve WBC'si gerilemeyen hastalarda perkütan drenaj ve gerekirse splenektomi yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Splenic enfarkt, karın ağrısı, splenektomi, splenic apse

Introduction

Splenic infarct is a rare clinical condition and patients usually present to emergency departments with left upper abdominal pain. The most common etiology is hematologic diseases followed by thromboembolic conditions and, less commonly, vascular diseases, anatomic disorders and collagen tissue diseases (1,2). It can be observed in patients presenting to emergency department with the complaint of abdominal pain and during follow-up of patients with chronic diseases. Infarct occurs when one or more branches of the splenic artery are occluded by an embolus or thrombus. Depending on this involvement, partial or complete infarction in the spleen may occur. Medical treatment is the optimal solution for managing cases that are not complicated. In addition, according to the extent of the involvement, the condition may progress to abscess, necrosis and massive splenic infarct. In such scenarios, procedures such as percutaneous drainage and splenectomy may be required. This study aims to analyze patients diagnosed with splenic infarct, who underwent radiological or surgical intervention due to unsuccessful medical treatment.

Methods

After receiving approval from the local ethics committee, the files of patients, who were diagnosed with splenic infarct in the general surgery clinic at Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital (decision no: 30/14-2016) between August 2012 and January 2016 and underwent a surgical procedure or radiological percutaneous drainage due to the complexity of their condition, were evaluated retrospectively. Splenic infarct patients, who were followed in the general surgery or internal medicine clinics during this period and successfully treated with medical treatment, were excluded from this study. Data on gender, age, symptoms, physical examination, serum laboratory analyses, associated diseases, length of hospital stay, radiological examination, treatment methods and mortality in patients, who were diagnosed with splenic infarct and underwent radiological percutaneous drainage or surgical procedure, were analyzed. Splenectomy and, if needed, additional medical procedures were performed in patients who were not suitable for percutaneous drainage or whose condition was not improved enough despite percutaneous drainage.

Statistical Analysis

SPSS 16.0 for Windows was used for statistical analysis. The normal distribution of the numerical variables was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. Data were presented using descriptive statistics, given as mean \pm standard deviation and percentages. The Mann-Whitney U and chi-square tests were used for comparison of

numerical and categorical data. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 13 patients with the mean age of 56 ± 18 (28-84) years were included in the study. Seven (54%) patients were female and six (46%) were male. Eleven patients (85%) had acute abdomen with guarding and rebound tenderness findings, whereas physical examination findings were normal in two (15%) patients. Four patients (31%) had no associated diseases, three had (24%) one and six patients (46%) had two or more associated diseases. Serum white blood cell (WBC) count was normal (5000-10000/mL) in three patients (23%), high (10001-15000/mL) in one patient (8%) and very high (over 15000/mL) in nine patients (70%). Ultrasonography (USG) was used as the primary radiological diagnostic tool in eight (62%) patients. USG revealed splenic abscess in five (68%) patients, splenic infarct in one (13%), intra-abdominal free liquid in one (13%), and normal findings in one (13%) patient. All the 13 patients (100%) were diagnosed with splenic abscess by computed tomography (CT); additional findings, such as intra-abdominal free fluid, retroperitoneal abscess and inflammation of the adjacent organ, were observed in five patients (39%). Five patients (39%) underwent successful percutaneous drainage only and eight patients with or without previous percutaneous drainage underwent splenectomy. Splenectomy was performed in two patients in whom percutaneous drainage failed. Nine patients (69.2%) required intensive care monitoring; the average length of hospital stay was 21 ± 15 (5-60) days. Four patients required prolonged intensive care unit length of stay due to various diseases. Three patients (23%) died during treatment.

There was no difference in age, gender, presence of acute abdomen, WBC and platelet count and mortality between patients, who underwent percutaneous drainage as the treatment option, and splenectomy group whereas in the splenectomy group, the number of associated diseases was higher ($p=0.017$) and hospital stay was longer ($p=0.011$) (Table 1). There was no difference in age, sex, presence of associated disease and acute abdomen, platelet count and length of hospital stay between patients who survived and those who died, however, patients, whose condition resulted in mortality, had higher WBC count ($p=0.014$) (Table 2).

Discussion

Splenic infarct is a rare condition. Many factors contribute to the etiology of splenic infarct. These factors include thromboembolic events leading to occlusion of the splenic vascular supply (38%),

infiltrative hematologic diseases (29%), splenic vascular diseases (6%), anatomic disorders (5%) and collagen tissue diseases (1,2). Hypercoagulability (malignancy, Antiphospholipid syndrome, etc.) can also cause splenic infarction (3). Increase in oxygen requirements due to increased spleen mass can lead to infarction, as the oxygen carrying-capacity of the blood decreases due to anemia in malignant hematological diseases [such as chronic myelogenous leukemia-(CML)]. It has been reported that the rate of development of splenic infarct varies between 50% and 72% in patients with CML and myelofibrosis (4). We should also keep in mind that splenic infarct associated with tuberculosis can be observed in endemic regions (5). Even though the etiology is diverse, the main cause is the formation of thrombosis in the vascular structures of the spleen. The etiology of infarct was different in the patient group, who required additional radiological or surgical procedure due to insufficient medical treatment, included in this study. In addition, multiple associated diseases that could contribute to development of thrombosis, and even could be the cause were frequently observed in this patient group.

Patients with splenic infarct usually complain of left upper quadrant abdominal pain and physical examination

demonstrates tenderness in this region (2,6). The onset of pain may differ and it can start more than a week before presentation in half of the patients (6). Depending on the severity of the disease, fever and shivering, nausea and vomiting, pleuritic chest pain and left shoulder pain (Kehr's sign) may be observed. Pseudocyst and abscess formation due to infarcts are often accompanied by fullness in the upper quadrant, palpable mass and pleuritic symptoms. These symptoms were observed in all patients, for whom medical treatment was insufficient, during the first application to hospital and in 11 patients (85%) -except two patients-during clinical follow-up. In the literature, it has been reported that leukocyte count might be high in half of patients (7). High leukocyte count in all patients, except one (92%), may be due to the fact that the group consisted of advanced-stage and abscess-complicated patients. In patients who died, the leukocyte count was greater than two times than the upper limit normal, which is a warning sign.

USG may not be reliable in the first 24 hours, although it is a good method for evaluating spleen parenchyma (8). With the use of contrast materials that are compatible with USG, diagnosis is achieved at high rates (9). Contrast-enhanced CT is a highly useful diagnostic tool for spleen infarction and is the preferred radiological diagnostic method in clinical practice (8,10). With contrast

Table 1. Comparison of the invasive treatment methods

Factor	Percutaneous drainage (n=5)	Splenectomy (n=8)	p
Age (year)	47 (28-51)	66 (42-84)	0.045
Sex (F/M)	2/3	5/3	0.413
Associated disease 0/1/≥2	3/2/0	1/1/6	0.017
Acute abdomen	4	7	0.641
WBC	15 (6.2-15.6)	19.4 (7.4-32.5)	0.65
PLT	675 (132-970)	340 (30.9-750)	0.171
Hospital stay	12 (5-12)	25 (10-60)	0.011
Mortality	0	3	0.196

WBC: White blood cell, PLT: Platelet, n: Number of the patients F: Female, M: Male

Table 2. Comparing mortality with univariate factors

Factor	Surviving patients (n=10)	Died patients (n=3)	p
Age (year)	49 (28-84)	73 (60-74)	0.161
Sex (F/M)	4/4	1/2	0.437
Associated disease 0/1/≥2	4/2/4	0/1/2	0.260
Acute abdomen	8	3	0.577
WBC/mcl	15 (6.2-19.8)	22 (19.6-325)	0.014
PLT/mcl	50 (132-970)	334 (30.9-347)	0.161
Hospital stay (day)	14 (5-41)	24 (10-60)	0.573

WBC: White blood cell, PLT: Platelet, n: Number of the patients, F: Female, M: Male

scintigraphy and angiography, contrast-enhanced magnetic resonance imaging enables diagnosis at very high rates. In accordance with the literature, majority of our patients were diagnosed with USG (81%) and all patients were diagnosed with CT, and abscess formation was also identified.

Patients diagnosed with splenic infarct should be hospitalized and closely monitored. Patients, who do not present poor general condition or sepsis symptoms, are usually successfully treated with medical treatment that combines hydration, oxygen support and analgesia (7). 20% of patients with splenic infarct may develop complications such as splenic abscess, hemorrhage, rupture and pseudocyst formation, which may require drainage or surgery (1). Surgery is indicated in case of persistent symptoms, complication development, sepsis and septic emboli despite treatment in patients with splenic infarct. All patients had radiological abscess formation and three patients had sepsis symptoms and poor general condition. Radiological percutaneous drainage was performed first and, when it was not applicable or sufficient, splenectomy was performed.

Splenic abscess is associated with high mortality (12-47%) even though it is a rare condition that can be caused by neoplasia, immunodeficiency, trauma, metastatic infection, hemoglobinopathies, splenic infarct and diabetes mellitus (11). Although percutaneous drainage is an effective and safe technique, surgery is an appropriate method for splenic abscess (12). Percutaneous drainage is performed for uniloculated or biloculated abscesses and high-risk surgical patients while it is appropriate to be performed in patients with multiloculated abscesses or patients who had an unsuccessful surgical drainage during surgical intervention (11). Conservative methods, such as partial splenectomy, are suggested due to increased susceptibility to infections and thromboembolic events (12). Splenectomy may be averted by performing percutaneous drainage in early stage (13). Percutaneous drainage and, when indicated, splenectomy were performed in patients, who developed abscess. Eight patients underwent splenectomy; two of them had abscess formation covering the entire spleen and additionally in adjacent regions. Four of them had multilocular abscesses and two underwent failed percutaneous drainage. It may be appropriate to evaluate each patient individually (14).

Conclusion

Splenic infarct should be kept in mind for differential diagnosis in patients with associated diseases as it can be a rare cause of left upper quadrant pain. Symptomatic treatment should be opted for patients, who do not present any complication. Percutaneous drainage and, if necessary, splenectomy should be performed in patients, whose symptoms do not improve, who have high WBC

count, high fever and worsening general condition or develop complications evident in radiology despite medical treatment. In such cases, it is vital to take a timely decision for surgery due to associated diseases and high mortality.

Authorship Contributions

Writing: H.K., K.B.Y., M.A., Concept: H.K. Design: H.K., Ş.B. Data Collection or Processing: S.T., S.T., H.A.D., O.E. Analysis or Interpretation: H.K., M.A., Literature Search: C.A., M.A., S.T.

Conflict of Interest: The authors reported no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

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

References

- Jaroch TM, A. Broughan T, Hermann ER. The natural history of splenic infarction. *Surgery* 1986;100:743-50.
- Antopolsky M, Hiller N, Salameh S, et al. Splenic infarction: 10 years of experience. *Am J Emerg Med* 2009;27:262-5.
- Görg C, Seifart U, Görg K. Acute, complete splenic infarction in cancer patient is associated with a fatal outcome. *Abdom Imaging* 2004;29:224-7.
- Nores M, Phillips EH, Morgenstern L, et al. The clinical spectrum of splenic infarction. *Am Surg* 1998;64:182-8.
- Baskent A, Ozakay B, Eren A. Akut Karında Nadir Bir Neden: Splenik Infarkt Olgu Sunumu. *İstanbul Med J* 2001;4:26-8.
- Lawrence YR, Pokroy R, Berlowitz D, et al. Splenic infarction: an update on William Osler's observations. *Isr Med Assoc J* 2010;12:362-5.
- Ozakin E, Cetinkaya O, Baloglu Kaya F, Acar N, Cevik AA. A Rare Cause of Acute Abdominal Pain: Splenic Infarct (Case Series) *Turk J Emerg Med* 2015;15:96-9.
- Robertson F, Leander P, Ekberg O. Radiology of the spleen. *European. Radiol* 2001;11:80-95.
- Chen MJ, Huang MJ, Chang WH, et al. Ultrasonography of splenic abnormalities. *World J Gastroenterol* 2005;11:4061-6.
- Schattner A, Adi M, Kitroser E, Klepfish A. Acute Splenic Infarction at an Academic General Hospital Over 10 Years: Presentation, Etiology, and Outcome. *Medicine* 2015;94:1363.
- Nagem RG, Petroianu A. Subtotal splenectomy for splenic abscess. *Can J Surg* 2009;52:91-2.
- Chang KC, Chuah SK, Changchien CS, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of splenic abscess: a review of 67 cases in a single medical center of Taiwan. *World J Gastroenterol* 2006;12:460-4.
- Shetty M, Deme S, Mohan K, et al. Experience with Splenic Abscess from Southern India. *J Clin Diagn Res* 2016;10:OC22-OC5.
- Lee WS, Choi ST, Kim KK. Splenic abscess: a single institution study and review of the literature. *Yonsei Med J* 2011;52:288-92.



Effects of Inappropriate Acetylsalicylic Acid Use on Non-fatal Bleedings

Uygunsuz Asetil Salisilik Asit Kullanımının Ölümcül Olmayan Kanamalar Üzerine Etkisi

Mustafa Öztürk, Oğuzhan Ekrem Turan*

University of Health Sciences, Erzurum Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Erzurum, Turkey

*Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Trabzon, Turkey

Abstract

Aim: This study aims to assess of using acetylsalicylic acid (ASA) on non-fatal major and minor bleeding events in patients with inappropriate, primary and secondary prevention groups.

Methods: Nine thousand, six hundred and fifty-one patients were screened within a one-year period. Patients using ASA for primary and secondary prevention were recorded. A total of 736 patients using ASA were divided into three groups as inappropriate, appropriate primary and secondary prevention.

Results: One hundred and two (14%) patients were using ASA inappropriately. The duration of ASA use was 82.9±71.3 months. Thirteen (1.8%) major (11 gastrointestinal, one intraocular, one intracranial) and 29 minor (3.9%) bleedings had occurred. Eleven (2.5%) major bleeding events had occurred in secondary prevention group and one (0.5%) in appropriate and one (1%) in inappropriate primary prevention group (p=0.16). Nineteen (4.4%) and 10 (5.1%) minor bleeding events were seen in appropriate and secondary prevention groups, respectively and there was no minor bleeding event occurred in inappropriate primary prevention group (p=0.078).

Conclusion: Our study showed that inappropriate ASA use did not increase the risk of non-fatal major and minor bleeding events. It may be reasonable to consider that patients without a history of occlusive vascular disease are less prone to non-fatal bleeding events compared to those with occlusive vascular disease.

Keywords: Acetylsalicylic acid, primary prevention, non-fatal bleeding

Öz

Amaç: Bu çalışmada kardiyovasküler hastalıklardan birincil korumada uygun, uygunsuz veya ikincil korumada asetil salisilik asit (ASA) kullanımının ölümcül olmayan majör ve minör kanamalar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bir yıllık süreçte 9651 hasta gözlemlendi ve birincil ve ikincil koruma için ASA kullananlar kaydedildi. Toplam 736 ASA kullanan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı: Birincil koruma için uygun ve uygunsuz ve sekonder koruma için ASA kullanan hastalar.

Bulgular: Yüz iki (%14) katılımcıda uygunsuz ASA kullanımı tespit edildi. Toplam ASA kullanım süresi 82,9±71,3 ay idi. Bu süreçte total 13 (%1,8) majör (11 gastrointestinal, bir göz içi, bir kafa içi) ve 29 (%2,9) minör kanama oluşmuştur. On bir (%2,5) majör kanama ikincil koruma grubunda, bir (%0,5) uygun ASA kullanan grupta, bir (%1) uygunsuz ASA kullanan grupta gözlemlenmiştir (p=0,16). Minör kanamaların 19'u uygun ASA kullanan ve 10'u ikincil korumada ASA kullanan hastalarda gözlenmiştir (p=0,078). Uygunsuz ASA kullanan grupta minör kanama gözlemlenmemiştir.

Sonuç: Çalışmamız uygunsuz ASA kullanımının ölümcül olmayan majör ve minör kanama oranını artırmadığını göstermiştir. ASA kullanan, tıkalı damar hastalığı olanlara göre tıkalı damar hastalığı olmayanların kanamaya meyillerinin daha az olduğunu söylemek makul olabilir.

Anahtar Sözcükler: Asetil salisilik asit, birincil koruma, ölümcül olmayan kanama

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mustafa Öztürk, University of Health Sciences, Erzurum Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Erzurum, Turkey
E-mail: mozturk81@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-8191-6576

Received/Geliş Tarihi: 29 January 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 14 May 2019

This study presented in "the 14th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery" as an oral presentation and printed on "the American Journal of Cardiology (April 5-8, 2018)".

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs), which include coronary, cerebrovascular, and peripheral artery diseases, are the leading cause of death in developed countries (1). Similar with the world's rate, these serious vascular events are responsible for approximately 40% of deaths in Turkey (2). Primary prevention plays a major role in reducing CVD burden. Antithrombotic therapy represents the cornerstone of preventive therapy. Acetylsalicylic acid (ASA), a well known antithrombotic agent, is one of the most widely used. However, its place in primary and secondary prevention is again being questioned (3).

It has been reported that long-term antiplatelet therapy prevented approximately 25% of serious vascular events [fatal or non-fatal myocardial infarction (MI) and/or stroke] in patients with a history of occlusive event (4). Despite its beneficial effects, gastrointestinal (GI) bleeding risk increases 1.5 to two fold within 5 years and this serious event is independently related to mortality and ischemic complications in patients with acute coronary syndrome (5,6). And also, in this patient group who developed vascular events, major bleeding event rates reach 3.5-4% annually. Moreover, minor bleeding is more frequently reported with the rates of 4%-23% per year (7,8). However, the benefits of ASA use outweigh the harms in the secondary prevention side. For primary prevention, ASA is recommended for those with moderate to high 10-year CVD risk (9). The net benefits of ASA use in primary prevention is less clear than in secondary prevention because it is hard to estimate continuously the risk for vascular disease or bleeding events. Primary prevention trials showed that ASA use reduced the relative risk for non-fatal MI and stroke by 17% and 14%, respectively but no significant effect on all causes mortality has been reported (10). Also in 50-70 years old men and women who had a 10-year CVD risk over 10%, serious GI bleeding events (men 2.6-3.14%, women 1.84-2.3%) are more frequently seen than non-fatal MI (men 1.59-2.86%, women 1-1.52%) and non-fatal ischemic stroke (men 0.66-0.92%, women 1.16-1.44%), nevertheless in patients receiving ASA high levels of GI bleeding does not prevent net survival gain of 3.3-6 years. Moreover, it has been reported that patients on very low-dose ASA therapy (≤ 100 mg per day) had 1.58-fold and 1.27-fold increased 10-year major GI bleeding and intracranial hemorrhage risks, respectively (11). Most of trials and meta-analysis in primary prevention area largely ignored minor bleeding risks but this minor effect could cause cessation of medication and underestimation of the clear benefits or hazards. Besides an important group of patients who takes ASA inappropriately has been recently well

described (12). It was seen that more than one in 10 patients used ASA inappropriately. Bleeding outcomes in this group of patients are still unclear. Therefore, we aimed to compare the major and minor bleeding events between patients using ASA for primary prevention and secondary prevention appropriately and inappropriately.

Methods

Study Population

The study was a cross-sectional study. Population of this study was prospectively recruited from our cardiology outpatient clinics between January 2015 and January 2016. A total of 9651 patients were identified within the period of one year. Patient who were using ASA for primary and secondary prevention were recorded consecutively. A total of 835 patients were identified. Ninety-nine ASA users, who were re-recorded were excluded. A total of 736 patients were included the study. Data on reasons for ASA use, dosage, duration of therapy and habit of regular or irregular drug use were obtained via patient interview and individual answers were recorded. Age, gender, weight, height, and systolic and diastolic blood pressure were also recorded. Medical history including hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking status, coronary artery disease described as a history of MI and/or percutaneous coronary intervention and/or coronary artery bypass surgery, valvular heart disease, prior heart valve repair and/or replacement, and periphery artery disease were recorded. Patient's medications were also recorded. The total number of drugs, proton pump inhibitors (PPI), P2Y₁₂ receptor antagonists, and oral anticoagulants were recorded. Data on patients using nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were obtained via electronic medical records. 10-year CVD risk was calculated with the EuroSCORE system (8). Patients with a 10-year CVD risk of 10% and above were considered appropriate user and those with below 10% were considered inappropriate user for primary prevention. Then, the patients were categorized into three groups as inappropriate, appropriate primary and secondary prevention groups. The study was approved by the University of Health Sciences, Erzurum Regional Training and Research Hospital (no: 37732058-514.10) (18/06/2018).

Laboratory Parameters

Patients' laboratory data were retrieved from the electronic medical records. Serum total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), lowest and highest hemoglobin and the time interval between lowest and highest hemoglobin levels, and platelet count were collected and recorded.

Bleeding Events Data

Bleeding events were identified based on the Bleeding Academic Research Consortium (BARC) definition (13). For hemorrhagic events, the patients were asked if any bleeding event had occurred while using ASA. If said yes, the events were scored according to the BARC criteria. BARC type 1 was accepted as minor bleeding and BARC 2,3,4,5 as major bleeding. Hemoglobin drop of 3 to <5 g/dL and transfusion with overt bleeding was categorized as BARC 3a and hemoglobin drop of <5 g/dL with overt bleeding requiring surgical intervention for control as BARC 3b. If it was not occurred in a short time interval, this was not considered bleeding event. Men with a hemoglobin level below 13 g/dL and women with a hemoglobin level below 12 g/dL were considered having anemia in accordance with the recommendations of the World Health Organization (14).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software (Version 14.0, SPSS, Inc., Chicago, IL). Continuous variables were presented as mean \pm standard deviation, and categorical variables were presented as percentages. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk test) to determine whether or not the data were normally distributed. Total cholesterol, highest hemoglobin and lowest hemoglobin levels were found to be normally distributed. One-way ANOVA was used to compare these parameters among the prevention (inappropriate primary/appropriate primary/secondary) groups. Levene's test was used to assess the homogeneity of the variance. When overall significance was observed, pairwise post-hoc testing was performed using Tukey's test with Bonferroni correction. Age, ASA dose and duration of treatment, systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, HDL and LDL levels, platelet count, height, weight, body mass index (BMI), and EuroSCORE variables were found to be not normally distributed. The Kruskal-Wallis test was conducted to compare these parameters among the prevention (inappropriate primary/appropriate primary/secondary) groups. The Mann-Whitney U test was performed to test the significance of pairwise differences using Bonferroni correction to adjust for multiple comparisons. The proportions of patients with inappropriate/appropriate primary and secondary prevention groups were presented by gender, smoking status, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, coronary artery disease, habit of regular or irregular ASA use. Ace-ARB inhibitors, b-blocker, calcium channel blocker, statin, NSAID, PPI, P2Y12 receptor antagonist, oral anticoagulant use and BARC data were compared with using cross tabulations. The chi-square test or Fisher's

exact test (when chi-square test assumptions do not hold due to low expected cell counts) was used to compare these proportions in different groups.

Results

Baseline data of all groups are demonstrated in Table 1. There was a significant difference in age between the three groups (mean: 56.2 ± 8.8 , 73.1 ± 7.6 and 64.6 ± 10.4 , respectively) ($p < 0.001$). The rate of female gender was found to be higher in appropriate use for primary prevention group than in other groups (57.3%, 72.1% and 25.2%, respectively) and the rate of male gender was significantly higher in secondary prevention group (42.7%, 37.9% and 74.8%, respectively) ($p < 0.001$). The BMI was found to be higher in appropriate for primary prevention group than in the other groups (29.3 ± 5.8 , 27.8 ± 4.8 and 27.9 ± 4.5 , respectively) ($p = 0.032$). The rate of irregular ASA use was significantly higher in inappropriate group than in other groups (12.6%, 7.1% and 3.7%, respectively) ($p = 0.002$). The rate of irregular ASA use was significantly higher in inappropriate group than in other groups. There was no significant difference in the duration of ASA therapy between the groups (65 ± 67.6 , 83.1 ± 71.2 and 78.4 ± 61.9 months, respectively) ($p = 0.075$). The rate of diabetes mellitus was found to be higher in secondary prevention group than in other groups (25.2%, 26.3%, 35.4%, respectively) ($p = 0.02$). Hypertension was more common in inappropriate and appropriate prevention groups than in secondary prevention group (71.8%, 75.8% and 66.4%, respectively) ($p = 0.05$). The rate of patients with dyslipidemia in secondary prevention group was significantly higher than in others (25.2%, 30.8% and 53.7%, respectively) ($p < 0.001$). In the appropriate primary prevention group, there were 42 atrial fibrillation (AF) patients and the mean Chads2 vasc score was 3.09 ± 0.93 and HAS-BLED score was 3 ± 1.67 . Having AF had no statistically significant effect on major and minor bleeding events ($p = 0.773$ and $p = 0.290$, respectively). One patient in this group had intracranial hemorrhage requiring hospitalization and transfusion but not surgery. In addition, three patients in this group had minor bleeding event recorded as urinary tract bleeding, hemoptysis and epistaxis requiring only discontinuation of ASA and no hospitalization and/or any additional therapy. Appropriate primary prevention group had significantly lower smoking rate; other groups were similar (20.4%, 10.1% and 18.9%, respectively) ($p = 0.013$). Systolic blood pressure levels in appropriate group were found to be higher than in inappropriate group but not in the secondary group and diastolic blood pressure levels in all the three groups were found to be similar (SBP- 127.4 ± 19.2 , 133.2 ± 23.1 and 129.4 ± 20.4 mmHg; $p = 0.041$ and DBP- 79.2 ± 12.5 , 78.6 ± 13.3 and 78.4 ± 11.7 mmHg, respectively; $p = 0.85$).

The rate of angiotensin-receptor blockers use was similar between the three groups (54.4%, 51.3% and 48.7%, respectively) ($p=0.567$). There was a significant difference in the rate of B-blocker use between the three groups and the highest value was in secondary prevention group (47.8%, 63.5% and 75.1%, respectively) ($p<0.001$). Calcium channel blocker (dihydropyridine/non dihydropyridine) use was found to be similar for all groups (24.4%, 17.5% and 17.8%, respectively) ($p=0.306$). The rate of patients using statin was higher in secondary prevention group than in the others but there was no statistically significant difference between inappropriate and appropriate groups (20%, 25.7% and 52.4%, respectively) ($p<0.001$). There was no patient taking P2Y12 receptor antagonists in inappropriate primary prevention group but the rates of patients using P2Y12 receptor antagonists in appropriate and secondary prevention groups were 1.5% and 17.9%, respectively ($p<0.001$). There was only one patient using dual antiplatelet therapy when GI bleeding event had occurred. Concomitant use of P2Y12 receptor blockers had no effect on major or GI bleeding events.

($p=0.838$). Seven minor bleeding events were observed in 81 patients on dual antiplatelet therapy with P2Y12 and. Six of these patients were in the secondary prevention group and one in the appropriate group. Concomitant use of P2Y12 receptor blockers had no effect on the development of minor bleeding events in any patient ($p=0.24$). Only nine patients in secondary prevention group were on warfarin therapy. Three patients in appropriate and one in secondary prevention group were using new oral anticoagulant. All those oral anticoagulant patients had no adverse event. The rate of patients using PPI was found to be higher in appropriate primary prevention group than in the others but there was no significant difference between the secondary and inappropriate primary prevention groups (41.9%, 57.4% and 46.6%, respectively) ($p=0.044$). There was no significant difference in the incidence of major, GI or minor bleeding events between the groups ($p=0.377$, $p=0.206$ and $p=0.443$, respectively). The proportion of patients using NSAIDs was significantly higher in inappropriate and appropriate primary prevention groups than in secondary prevention group (60.7%, 54.9% and 44.5%, respectively)

Table 1. Baseline characteristics of appropriate and inappropriately use of acetylsalicylic acid for primary prevention and secondary prevention

*‡	Inappropriate use (n=102)	Appropriate primary prevention use (n=198)	Secondary prevention use (n=436)	Test value	p
Age (years)	56.2±8.8	73.1±7.6†	64.6±10.4*‡	F=114.197	<0.001
Women, n (%)	58 (57.3)	123 (72.1)	110 (25.2)	$\chi^2=93.079$	<0.001
BMI (kg/m ²)	29.3±5.8	27.8±4.8	27.9±4.5	F=3.470	0.032
Duration of acetylsalicylic acid usage (month)	65±67.6	83.1±71.2	78.4±61.9	F=2.596	0.075
Regular acetylsalicylic acid usage, n (%)	90 (87.4)	183 (92.4)	420 (96.3)	$\chi^2=13.136$	<0.001
Diabetes, n (%)	26 (25.2)	52 (26.3)	154 (35.4)	$\chi^2=7.453$	0.024
Hypertension, n (%)	74 (71.8)	150 (75.8)	289 (66.4)	$\chi^2=5.858$	0.05
Dyslipidemia, n (%)	26 (25.2)	61 (30.8)	233 (53.7)	$\chi^2=45.261$	<0.001
Tobacco use, n (%)	21 (20.4)	20 (10.1)	82 (18.9)	$\chi^2=8.692$	0.013
SBP (mmHg)	127.4±19.2	133.2±23.1	129.4±20.4	F=3.204	0.041
DBP (mmHg)	79.2±12.5	78.6±13.3	78.4±11.7	F=0.163	0.85
RAS blocker, n (%)	49 (54.4)	97 (51.3)	199 (48.7)	$\chi^2=1.133$	0.567
B blocker, n (%)	43 (47.8)	120 (63.5)	308 (75.1)	$\chi^2=28.365$	<0.001
CCB, n (%)	22 (24.4)	33 (17.5)	73 (17.8)	$\chi^2=2.366$	0.306
Statin, n (%)	13 (20)	39 (25.7)	164 (52.4)	$\chi^2=43.512$	<0.001
P2Y12 receptor blocker, n (%)	0	3 (1.5)	78 (17.9)	$\chi^2=52.248$	<0.001
OAC, n (%)	0	3 (1.5)	10 (2.3)	$\chi^2=2.626$	0.269
Proton pump inhibitor, n (%)	26 (41.9)	82 (57.7)	139 (46.6)	$\chi^2=6.238$	0.044
NSAID, n (%)	37 (60.7)	79 (55.2)	130 (44.5)	$\chi^2=7.819$	0.020
Total drug count	3.7±1.7	5.2±2.5	5.5±2.2	F=16.219	<0.001

BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, RAS: Renin angiotensin/aldosterone system, CCB: Calcium channel blocker, OAC: Oral anticoagulant, NSAID: Non steroid antiinflammatory drug
Continuous data are shown as mean ± standard deviation, and categorical data are shown as percentages. Bold p values for ANOVA $p<0.017$ were excepted significant and for chi-square $p<0.05$ were excepted significant

($p=0.022$). NSAID use had no significant effect on the development of major, GI or minor bleeding events ($p=0.292$, $p=0.163$ and 0.353 , respectively). The total number of the drugs used was higher in secondary and appropriate primary prevention groups than in inappropriate primary prevention group (3.7 ± 1.7 , 5.2 ± 2.5 and 5.5 ± 2.2 , respectively) ($p<0.001$). There was no difference in the total number of drugs between secondary and appropriate primary prevention groups ($p=0.6$). The total number of drugs used had no significant effect on the development of major bleeding ($p=0.268$ and $p=0.174$, respectively) and minor bleeding events in appropriate and secondary prevention groups ($p=0.491$ and $p=0.564$, respectively).

Table 2. Reasons for inappropriate acetylsalicylic acid use for primary prevention

Inappropriate use of acetylsalicylic acid cause	EuroSCORE%			
	n (%)	Mean \pm SD	Min	Max
HT	36 (35.3)	4.67 \pm 2.68	1	9
Normal coronary angiography result	27 (26.5)	4.41 \pm 2.50	0	8
DM	12 (11.8)	5.67 \pm 2.15	2	9
Valvular heart disease	10 (9.8)	2.60 \pm 2.27	0	7
Dysrhythmia	9 (8.8)	4.78 \pm 1.92	1	7
HT + DM	7 (6.9)	5.86 \pm 2.19	2	9
Heart failure	7 (6.9)	6.57 \pm 2.44	2	9
Self usage	6 (5.9)	2.83 \pm 2.79	0	8
Dyslipidemia	4 (3.9)	5.75 \pm 3.94	1	9
HT + dyslipidemia	3 (2.9)	4.67 \pm 4.04	1	9

DM: Diabetes mellitus, HT: Hypertension, SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, n: Number
Data are shown as mean \pm standard deviation, and categorical data are shown as percentages (n=102)

The reasons for inappropriate ASA use and EuroSCORE values are demonstrated in Table 2.

The rate of patients with inappropriate ASA use was found to be 14% in the study population. The mean EuroSCORE value in inappropriate and appropriate primary prevention groups was 4.6 ± 2.6 and 13.2 ± 5.3 , respectively. The main reason for inappropriate ASA use was hypertension in 35.3% of patients. Twenty-six-point five percent of those using ASA inappropriately were receiving ASA therapy after a coronary angiography procedure even though their results were normal. ASA was prescribed by healthcare professionals in 94.1%; only 5.9% were taking ASA on their own. Diabetes mellitus (11.8%), asymptomatic mild valvular heart disease (9.8%), dysrhythmia (8.8%), hypertension plus diabetes mellitus (6.9%), non-ischemic heart failure (6.9%), dyslipidemia (3.9%), and hypertension plus dyslipidemia (2.9%) were the other reasons for prescription of inappropriate ASA therapy. Laboratory data are demonstrated in Table 3. Total cholesterol, triglyceride, HDL and LDL values were found to be similar between the groups. ANOVA analysis revealed statistically significant differences in highest, latest and lowest hemoglobin values between the groups ($p<0.001$ for all). The highest hemoglobin value in secondary prevention group was found to be higher than in appropriate primary prevention group (14.2 ± 1.5 vs 13.4 ± 1.5) ($p<0.001$), but there was no difference between appropriate and inappropriate primary prevention groups (13.4 ± 1.5 vs 13.6 ± 1.8) ($p=0.38$). The lowest hemoglobin value in appropriate primary prevention group was found to be lower than in secondary prevention group (12 ± 1.7 vs 12.8 ± 1.8) ($p<0.001$), but there was no significance difference between appropriate and inappropriate primary prevention groups (12.5 ± 2.2 vs 12 ± 1.7) ($p=0.32$).

Table 3. Laboratory data for both groups

*‡	Inappropriate use (n=102)	Appropriate primary prevention use (n=198)	Secondary prevention use (n=436)	Test value	p
Total cholesterol (mg/dL)	192.2 \pm 48.9	199.9 \pm 58.9	202.4 \pm 51.3	F=0.913	$p=0.4$
Triglycerides (mg/dL)	148.5 \pm 77.4	146.6 \pm 73.7	163.2 \pm 116.2	F=1.32	$p=0.268$
HDL (mg/dL)	51.2 \pm 15.9	53.8 \pm 16.1	50.2 \pm 14.2	F=2.329	$p=0.099$
LDL (mg/dL)	114.1 \pm 34.4	113.7 \pm 39.7	117.3 \pm 38.2	F=0.448	$p=0.639$
Highest hemoglobin (g/dL)	13.6 \pm 1.8	13.4 \pm 1.5	14.2 \pm 1.5	F=16.669	$p<0.001$
Latest hemoglobin (g/dL)	12.9 \pm 1.9	12.6 \pm 1.6	13.3 \pm 1.7	F=11.209	$p<0.001$
Lowest hemoglobin (g/dL)	12.5 \pm 2.2	12 \pm 1.7	12.8 \pm 1.8	F=9.767	$p<0.001$
Delta hemoglobin	1.1 \pm 1.3	1.3 \pm 1.2	1.4 \pm 1.3	F=1.311	$p=0.27$
Duration of hemoglobin changes (month)	19.5 \pm 20.2	23.6 \pm 22.1	23.7 \pm 20.4	F=1.272	$p=0.281$
Platelet count (g/dL)	232.2 \pm 69.9	219.9 \pm 64.4	220 \pm 66.5	F=1.079	$p=0.341$

HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein
Continuous data are shown as a mean \pm standard deviation,
* $p<0.017$, compared to the patient group

The total time interval between the lowest and highest hemoglobin value was 23 ± 20.8 months. There was no difference in time interval between the groups ($p=0.281$). The changes between highest and lowest hemoglobin (delta hemoglobin) values were similar between the three groups (1.1 ± 1.3 , 1.3 ± 1.2 and 1.4 ± 1.3 , respectively) ($p=0.27$). There was no statistically significant difference in platelet count between the three groups (232.2 ± 69.9 , 219.9 ± 64.4 and 220 ± 66.5 , respectively) ($p=0.34$). Anaemia rates for women were found to be similar between the three groups [21 (45.6%), 56 (50%) and 56 (50.9%), respectively ($p=0.48$)], but for men, the rates were higher in appropriate primary and secondary prevention groups than in inappropriate use group [10 (22.7%), 36 (38%), 104 (31.9%) respectively ($p=0.018$)]. The most recent hemoglobin values were found to be higher in secondary prevention group than in appropriate primary prevention group (13.3 ± 1.7 vs 12.6 ± 1.6) ($p<0.001$), but there was no difference between appropriate and inappropriate primary prevention groups (12.9 ± 1.9 vs 12.6 ± 1.6) ($p=0.38$). Data on bleeding events is demonstrated in Table 4. A total of 13 (1.8%) major and 29 (3.9%) minor bleeding events had occurred in a total 82.9 ± 71.3 months of ASA therapy. Eleven major bleedings were recorded as GI bleeding which require blood transfusion defined as BARC 3a. Also, two major bleedings recorded as intracranial bleeding which required surgical intervention for control described as BARC 3b. A total 11 (2.5%) major bleeding events had occurred in secondary prevention group and one (0.5%) in appropriate and one (1%) in inappropriate primary prevention groups, but these rates were not statistically significant ($p=0.16$). Only one patient in secondary prevention group with GI bleeding event was using P2Y12. There was no patient using oral anticoagulant therapy at the time of major bleeding event. Ten (2.3%) GI bleeding had occurred in secondary prevention group and one (1%) in inappropriate primary prevention group but the number of events did not reach statistical significance ($p=0.079$). Twenty-nine

minor bleeding events were recorded with hemoptysis, ecchymosis, petechiae, hemorrhoid, epistaxis, urinary tract hemorrhage. Those minor hemorrhages did not require hospitalization or treatment by a healthcare professional, but resulted in self-discontinuation of medical therapy by the patient. The number of minor bleeding events did not have statistical significance ($p=0.078$). Six patients with minor bleeding event in secondary group and one patient in appropriate prevention group were taking dual antiplatelet therapy with P2Y12 receptor blocker and this concomitant usage had no significant effect on the development of minor bleeding events ($p=0.24$).

Discussion

The results of the present study showed that in a total 82.9 ± 71.3 months of ASA therapy, ASA did not increase major bleeding events in inappropriate group than in appropriate and/or secondary prevention groups. Our data showed that there was no patient having a minor bleeding event in inappropriate use group in this time interval. To the best of our knowledge, there is no direct comparison of these three groups in the literature. Majority of data in clinical trials included appropriate primary and secondary prevention groups. Patients using ASA inappropriately were mostly ignored and their bleeding outcomes are not clear. Antiplatelet therapy may not be harmful for patients using ASA inappropriately or appropriately for primary prevention.

Recently, a large cohort study showed that inappropriate use of ASA rate exceeded 11.6% in the U.S population. This rate decreased annually from 14.5 in 2008 to 9.1 % in 2013 (12). This study showed that this substantial group of patients should not be underestimated. Similarly, we found that the frequency of inappropriate ASA use was 14% in our study population. The main EuroSCORE value in the inappropriate and appropriate groups was 4.6 ± 2.6 and 13.2 ± 5.3 , respectively. The difference in the EuroSCORE values was related with age, systolic blood pressure and lipid parameter levels in patients of inappropriate group.

Table 4. Bleeding event data

	Inappropriate use (n=102)	Appropriate use (n=634)	Test value χ^2	p
BARC 0, n (%)	102 (99.0)	592 (93.5)	5.706	0.222
BARC 2, n (%)	0 (0.0)	29 (4.6)	-	-
BARC 3a, n (%)	1 (1.0)	8 (1.3)	-	-
BARC 3b, n (%)	0 (0.0)	2 (0.3)	-	-
BARC 3c, n (%)	0 (0.0)	2 (0.3)	-	-
Delta hemoglobin 3 g/dL above, n (%)	7 (13.5)	54 (13.4)	0.00	0.99
Delta hemoglobin 5 g/dL above, n (%)	1 (1.9)	6 (1.5)	0.057	0.575

BARC: Bleeding Academic Research Consortium, n: Number

The patients in the inappropriate group were younger and their systolic blood pressure and total and HDL levels were lower compared to appropriate primary prevention group. There was a significant difference in BMI between the three groups and all the patients in the groups were overweight. Especially inappropriate group had the highest mean BMI value which was 29.3 ± 5.8 kg/m². Our data also showed that ASA was prescribed by physicians in 94.1% of patients and only 5.9% of participants were receiving ASA on their own.

Our study data clearly revealed that the most common reason for inappropriate ASA use was hypertension (35.3%). ASA use in hypertension is a matter of concern for being associated with increased risk for bleeding events with uncontrolled blood pressure levels which might cast a shadow on possible beneficial effects in prevention of cardiovascular (CV) events. It has been shown in the hypertension optimal treatment trial that the addition of low-doses ASA to blood pressure lowering therapy had no beneficial effect (15). It had been well known that the prevalence of uncontrolled hypertension is higher than controlled hypertension all over the world. It has been reported that the overall age-adjusted prevalence of blood pressure control in the U.S. during 2007-2010 was 48.0% (16). In Turkey, this rate has been reported to be only 8.1% in 2003 (17). Therefore, individual risk assessment for benefits or harms should be done for each patient.

Second common reason for starting ASA was coronary angiography even though the results were normal. A recently published trial showed that ASA use in the presence of non obstructive coronary artery disease had no beneficial effect on survival (18). In 26.5% of patients, the reason for inappropriate ASA use was normal coronary angiography results. All these cases had major CV risk factors such as hypertension but their EuroSCORE value was low. In addition, using ASA with normal coronary angiography results did not increase the risk for major or minor bleeding events. Another controversial reason for ASA use in the literature is diabetes mellitus. In their meta-analysis of randomized controlled trials, Berardis et al. (19) found no clear benefit of ASA in the prevention of major CV events in patients with diabetes mellitus. On the other hand, ASA may increase the risk of GI bleeding which may be higher in patients with diabetes. For middle aged diabetics, estimated GI bleeding risk is 1 or 2 per 1000 and for those aged 70 years and older, it is >5 per 1000 in the overall population (20). In our study, diabetes mellitus was the reason for inappropriate ASA use in only, 11.9% of patients. Diabetes mellitus did not increase the risk for major or minor adverse

events in patients receiving ASA inappropriately. There was no evidence of beneficial effect of starting ASA in patients with mild or moderate valvular heart disease (21). In our study only 9.8% of patients were receiving ASA for mild valvular heart disease. These patients had no adverse event during ASA therapy. Another reason for inappropriate ASA use was dysrhythmia with a same rate of valvular heart disease. Seventeen patients had permanent AF in the study and the mean Chads2 vasc score was 3.09 ± 0.93 and HAS-BLED score was 3 ± 1.67 . Thus, all these AF patients had indication for oral anticoagulation. It was reasonable to start antiplatelet therapy in patients who refused to use any oral anticoagulant, although the evidence for effective stroke prevention with ASA in AF is weak (22). This group of patients was included in the group of appropriate use of ASA. They had one major and three minor bleeding events. Although this patient group had high bleeding scores, bleeding events did not reach statistical significance. ASA use in heart failure is another controversial topic. The common opinion in the literature is that it would be reasonable to suggest that ASA had beneficial effect in patients with underlying CAD, on the other hand, its benefit for patients with no evidence of coronary or other atherosclerotic vascular disease is still unknown (23). There is no clear evidence for beneficial effect ASA use for patients with non-ischemic heart failure. General belief in this issue is that there is no role for routine use of ASA in patients with nonischemic cardiomyopathy (24). In our study population, there were seven patients with nonischemic heart failure with sinus rhythm. They also had no adverse event during the ASA therapy period. There is no direct comparison of the benefit of using ASA in patients with isolated dyslipidemia. Patients with dyslipidemia, as well as other risk factors, should be evaluated with estimated risk score models. In our study, we had four patients with dyslipidemia and three with hypertension and dyslipidemia in the low-risk group. These patients had no adverse bleeding event. There are limited data about PPI use for decreasing the risks of GI bleeding events in patients on long-term ASA therapy. PPIs had potential benefit of decreasing low-dose ASA-associated upper GI ulcers and bleeding events (25). In our study groups, the rate of concomitant PPI use was 41.9%, 57.4% and 46.6%, respectively, but these levels did not affect GI bleeding event rates.

ASA and NSAIDs are known to increase the risk of GI bleeding. Concurrent use of ASA and NSAID further increases the risk of bleeding (26). Approximately half of our study population was using NSAIDs, but it was not

associated the increased risk of GI bleeding. Patients of primary prevention groups were using NSAIDs more than those of secondary prevention group. The total number of drugs used by the patients in inappropriate use group was fewer than in the others. However, the total number of drugs was not related to increased risk of minor or major bleeding in the study population.

Lastly, in almost half of women, hemoglobin levels revealed anaemia but these rates were not found to be significantly different between the groups. The rate of males with anaemia was the lowest in inappropriate group than in the others. It seems that patients who had a vascular event might be more prone to anaemia during ASA therapy. On the other hand, 13% of our study group had experienced 3 gr/dL hemoglobin drop during ASA therapy. It has been reported that anaemia was independently associated with an increased risk of CVD even in healthy individuals (27). Despite all these reported negative effects of ASA, our study results showed that there was no difference in minor and major bleeding event rates between the groups.

Study Limitations

The major limitation is the small sample size which might have decreased the power of our study. The study participants were recruited from our outpatient clinics only, therefore, we could only evaluate non-fatal bleeding outcomes. The frequency of non-fatal major bleeding was low; thus, it did not reach statistical significance in all groups. We did not evaluate the ischemic outcomes of patients because of the study design.

Conclusion

Our results show that an important number of patients were using ASA inappropriately for primary prevention of CVD. It could be possible to consider that inappropriate use of ASA did not increase non-fatal major and minor bleeding events. Nevertheless, our results should be supported by prospective clinical trials.

Authorship Contributions

Concept: M.Ö., O.E.T. Design: M.Ö., O.E.T. Data Collection or Processing: M.Ö., O.E.T. Analysis or Interpretation: M.Ö., O.E.T. Literature Search: M.Ö., O.E.T. Writing: M.Ö., O.E.T.

Conflict of Interest: The authors declared that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

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

References

1. Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Acetylsalicylic acid as a therapeutic agent in cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2751.
2. TÜİK 2016: Ölüm istatistikleri. Sayı: 21526.
3. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13371-3.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
5. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Acetylsalicylic acid for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
6. Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes: Incidence, Predictors, and Clinical Implications: Analysis From the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1293-302.
7. Huynh T, The´roux P, Bogaty P, Nasmith J, Solymoss S. Acetylsalicylic acid, warfarin, or the combination for secondary prevention of coronary events in patients with acute coronary syndromes and prior coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2001;103:3069-74.
8. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, acetylsalicylic acid, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009;119:1616-24.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016.
10. Bibbins-Domingo K. U.S. Preventive Services Task Force. Acetylsalicylic acid Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
11. Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding risks with acetylsalicylic acid use for primary prevention in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:826-35.
12. Hira RS, Kennedy K, Nambi V, et al. Frequency and Practice-Level Variation in Inappropriate Acetylsalicylic acid Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *JACC* 2015;65:111-21.

13. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. *Circulation* 2011;123:2736-47.
14. World Health Organization. Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System; WHO, Geneva; Switzerland, 2011.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose acetylsalicylic acid in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
16. Gillespie CD, Hurvitz KA. Prevalence of Hypertension and Controlled Hypertension — United States, 2007-2010. *MMWR Suppl* 2013;62:144-8.
17. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, et al; for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-23.
18. Chow BJW, Small G, Yam Y, et al. Prognostic and Therapeutic Implications of Statin and Acetylsalicylic acid Therapy in Individuals With Nonobstructive Coronary Artery Disease Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:981-9.
19. Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
20. S. Derry YK. Loke Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of acetylsalicylic acid: meta-analysis *BMJ* 2000;321:1183-7.
21. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
22. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
23. Bermingham M, Shanahan MK, O'Connell E, et al. Acetylsalicylic acid Use in Heart Failure: Is Low-Dose Therapy Associated With Mortality and Morbidity Benefits in a Large Community Population? *Circ Heart Fail* 2014;7:243-50.
24. Bettari L, Fuzat M, Becker R, Fekler M, Metra M, O'Connor CM. Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Patients With Heart Failure in Sinus Rhythm Current Status and Future Directions. *Circ Heart Fail* 2011;4:361-8.
25. Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CD. Should Patients Prescribed Long-term Low-Dose Acetylsalicylic acid Receive Proton Pump Inhibitors? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2015;69:1088-111.
26. Mellekjaer L, Blot WJ, Sørensen HT, et al. Upper gastrointestinal bleeding among users of NSAIDs: a population-based cohort study in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:173-81.
27. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anaemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:27-33.



Non-appendicitis Diagnoses in Patients Operated Due to Acute Appendicitis

Akut Apandisit Nedeniyle Ameliyat Edilen Hastalarda Apandisit Dışı Tanılar

© Mürşit Dinçer, © Mahmut Said Değerli*, © Hüda Ümit Gür*, © Gamze Çıtlak*

Firat University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Elazığ, Turkey

*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: The aim of the present study was to evaluate patients who were operated due to acute appendicitis and who were later determined to have non-appendicitis pathologies.

Methods: The demographic characteristics, histopathological results existence of perforation, complications and the length of hospital stay were recorded. The data of the patients who were determined to have histopathological results other than acute appendicitis were analyzed.

Results: A total of 2112 patients, who underwent surgery due to acute appendicitis were included in the study. Sixty-seven-point-five percent of the patients were male (n=1426). The average age was 33.6±12.9 years and the median age was 30 (19-90) years. The patients were divided into two groups as those under the age of 30 (Group 1) and above the age of 30 (Group 2). No significant differences were detected between the two groups in terms of histopathological diagnoses, perforation, complication and length of hospital stay. Normal appendix was found in 0.6% and non-appendicitis pathologies in 1.5% (n=33) of patients.

Conclusion: Despite advances in radiological imaging a significant number of malignancies and other diagnoses might be detected in patients operated for acute appendicitis; therefore, histopathological analysis of appendectomy specimens is of great importance.

Keywords: Acute appendicitis, histopathology, surgery

Öz

Amaç: Bu çalışmada akut apandisit nedeniyle ameliyat edilen ancak apandisit dışı patoloji saptanan hastaları değerlendirmek amaçlandı.

Yöntemler: Akut apandisit nedeniyle 2009-2014 yılları arasında acil cerrahi girişim uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Terminal patolojisi akut apandisit dışında saptanan olguların verileri değerlendirildi.

Bulgular: Akut apandisit nedeniyle ameliyat edilen ve kayıtlarına ulaşılabilen 2112 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %67,5'i erkekti (n=1426). Yaş ortalaması 33,6±12,9, ortanca yaş 30 (19-90) saptandı. Hastaların %1,7'sinde (n=36) apandisit dışı patolojiler (örneğin; nöroendokrin tümör, enflamatuvar bağırsak hastalığı, mukosel vs.) olarak saptandı. On olguda patoloji nöroendokrin tümör, yedi olguda müsinöz neoplazi, üç olguda müsinöz adenokarsinom, üç olguda mukosel ve 10 olguda enflamatuvar bağırsak hastalığı ile uyumlu olarak saptandı.

Sonuç: Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen akut apandisit nedeniyle opere edilen hastalarda hala azımsanmayacak bir oranda malignite ve diğer tanılar saptanabilmektedir. Bu nedenle ameliyat sonrası histopatolojik sonuçlar yakın takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Akut apandisit, histopatoloji, cerrahi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mürşit Dinçer, Firat University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Elazığ, Turkey

E-mail: drmursitdincer@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1930-0383

Received/Geliş Tarihi: 25 Mar 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29 May 2019

This study was presented in the 10th National Trauma and Emergency Surgery Congress in 2015.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

The most frequent disease of the appendix is acute appendicitis. Acute appendicitis develops in approximately 10% of the general population in the western countries. The incidence is higher in children and in young adults, and is one of the most common surgical emergencies. The lifetime risk of appendicitis is approximately 7-8% (1,2). Anamnesis and physical examination are beneficial in making diagnosis. Ultrasonography and computed tomography (CT) are valuable radiological imaging methods for verifying the diagnosis. It is often treated with urgent surgical intervention. In some cases, medical treatment has taken its place in clinical practice (3). However, cases of negative appendectomy are also reported from time to time. For this reason, pathological investigation of the appendectomy specimens is of importance. In the present study, we retrospectively evaluated patients who were operated for acute appendicitis and received diagnoses other than appendicitis.

Methods

Records of patients who underwent emergency surgery for acute appendicitis between the years 2009 and 2014 in Haseki Training and Research Hospital were analyzed retrospectively. A total of 2112 patients, whose records could be obtained, were included in the present study. The demographic characteristics, histopathological results existence of perforation, complication and length of hospital stay were recorded. Data of patients who were determined to have conditions other than acute appendicitis were analyzed.

Statistical Analysis

Data were analysed using IBM SPSS version 20.0 (SPSS® Inc., Chicago, IL). Numerical data were presented as mean \pm standard deviation, and the data on demographic features were analysed with the chi-square test and Fisher's exact test. Differences in parameters between the groups were compared using the Student's t-test, Mann-Whitney U test and chi-square test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 2112 patients were operated due to acute appendicitis between January 2009 and December 2014. All the patients were diagnosed with acute appendicitis based on physical examination and laboratory and radiological evaluations, and appendectomy was decided. One thousand, four hundred and twenty-six (67.5%) patients were male and 686 (32.5%) were female. The median age was 30 (29-87).

The average age was 33.6 ± 12.9 years. When the patients were divided into two groups as those

under the age of 30 (Group 1) and those above the age of 30 years (Group 2), no significant differences were detected between the two groups in terms of histopathological results presence of perforation, complications and length of hospital stay. When the histopathological results were examined, 0.6% were found to be normal appendicitis and 1.5% were non-appendicitis pathologies (e.g. neuroendocrine tumor, inflammatory bowel disease, mucocele, etc.). The pathology was determined as neuroendocrine tumor in 10 patients, mucinous neoplasia in seven, mucinous adenocarcinoma in three, mucocele in three and inflammatory bowel disease in 10 patients (Table 1). All the patients who had malignant tumors were those who were diagnosed with acute appendicitis based on the results of physical examination, laboratory and imaging methods. There were no symptoms suggestive of malignancy. Right hemicolectomy was performed in seven patients of 10 patients who had neuroendocrine tumors. Three patients who had a tumor smaller than 1 cm in diameter and no poor prognostic features were followed up conservatively. Right hemicolectomy was done in three patients diagnosed with adenocarcinoma according to histopathological analysis. All the patients for whom follow up was decided were assessed every 3 months for the first year after surgery. The physical examination results were evaluated with laboratory and imaging methods. No pathologies were detected in the follow-up period.

Discussion

Acute appendicitis is the most frequent disease of the appendix. For this reason, appendectomy ranks the first among the most common urgent surgical procedures (4-6). Although appendicitis may be detected at any age, the incidence is higher in young adults. However, in our series, the number of patients who were under 30 years of age and those who were above the age of 30 was nearly equal. The main etiology of appendicitis is obstruction due to fecalit in adults. The most frequent

Specimens	n (%)
Appendicitis	2066 (97.8)
Mucoceles	3 (0.14)
Musinous neoplasia	7 (0.33)
Musinous adenocarcinoma	3 (0.14)
Crohn's disease	10 (0.47)
Neuroendocrine tumor	10 (0.47)
Normal appendix	13 (0.6)
Total	2112 (100)

reason is hyperplasia of the lymph follicles in the submucosa in children (7,8).

The intra-lumen pressure is increased following obstruction in the lumen, and lymphatic and venous obstruction occurs. If this continues, mucosal edema, ischemia, invasive infection and perforation might follow (8). Anamnesis and physical examination are very important in the diagnosis. Complete blood count, urine analysis, ultrasound and CT are helpful in verifying the diagnosis for surgeons (9,10). Especially ultrasound is advantageous in the diagnosis of acute appendicitis. Compared to ultrasound, CT is more sensitive in the diagnosis of acute appendicitis (5). However, it also has several disadvantages such as not being available in all healthcare centers, exposure to radiation and failure to interpret the results in an accurate manner. In spite of all the developments in imaging methods, the diagnosis of conditions other than appendicitis is still established after appendectomy (11,12). In differential diagnosis, a great number of diseases, such as neuroendocrine tumors, appendix malignancies, mucocele and inflammatory bowel disease, should be considered (7). In the present study, the diagnosis of non-appendicitis was made following histopathological analysis in 33 patients after surgery for acute appendicitis. Neuroendocrine tumors and inflammatory bowel disease were detected in 10 patients. Mucinous neoplasm, mucinous adenocarcinoma and mucocele were among the other non-appendicitis diagnoses. In their systemic review of the literature including all studies on the incidence of histopathologically proven aberrant appendiceal pathology. The detection rate of appendix malignancies was below 3% in all appendectomies (7). In the present study, this rate was 1.23% (n=26). The most common primary appendix cancer is neuroendocrine carcinoma (13,14). Mucocele is diagnosed at a rate of nearly 0.3% in all appendectomy cases (8). In our study, this rate was 0.14%, which is in line with the literature.

In a retrospective analysis of 24,697 appendectomies, Charfi et al. (4) reported that Crohn's disease was determined in the pathological examination in 0.11% of the cases. This rate was 0.47% in our study.

Parasites such as *Enterobius vermicularis*, *Balantidium coli* and *Schistosoma haematobium* might cause acute appendicitis symptoms, and parasitic infection findings might be determined in 0.18-4.1% of cases in pathological analysis (7,8). No parasitic infections were detected in the appendectomy specimens in our study. Tuberculous appendicitis is a rare condition, and the diagnosis is established only based on histopathological examination (8). In the present study, no tuberculous appendicitis was determined in the histopathological evaluation of 2112 cases.

The fact that the present study was conducted in a retrospective fashion in a heterogeneous patient group, and that the diagnosis of appendicitis and appendectomies were carried out by more than one surgeon are the limitations of this study. However, the lack of detection of tuberculosis and parasitic lesions and the Crohn's disease being diagnosed more than the rates reported in the literature are the aspects of the present study that differ from the literature. In this way, we believe that the study will contribute to the literature.

Conclusion

Acute appendicitis preserves its position as the most frequent condition requiring emergency surgery. However, cases of negative appendectomy have been reported in the literature. Imaging techniques, such as ultrasound and CT are important tools in diagnosing acute appendicitis, and the results must be interpreted more carefully. In addition, histopathological analysis of appendectomy specimens is important considering that patients who receive a diagnosis other than appendicitis might require another treatment.

Authorship Contributions

Concept: M.D. Design: M.S.D., G.Ç. Data Collection or Processing: M.S.D. Analysis or Interpretation: H.Ü.G., M.D., G.Ç. Literature Search: M.D. Writing: M.D.

Conflict of Interest: The authors declared that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

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

References

1. Stewart B, Khanduri P, McCord C, et al. Global disease burden of conditions requiring emergency surgery. *Br J Surg* 2014;101:e9-22.
2. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1990;132:910-25.
3. Huston JM, Kao LS, Chang PK, et al. Antibiotics vs. appendectomy for acute uncomplicated appendicitis in adults: Review of the evidence and future directions. *Surg Infect* 2017;18:527-35.
4. Charfi S, Sellami A, Affes A, Yaïch, Mzali R, Boudawara TS. Histopathological findings in appendectomy specimens: a study of 24,697 cases. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:1009-12.
5. Omiyale AO, Adjepong S. Histopathological correlations of appendectomies: a clinical audit of a single center. *Ann Transl Med* 2015;3:119.
6. David RF, Thomas DK. Evaluating diagnostic accuracy in appendicitis using administrative data. *J Sur Res* 2005;123:257-61.

7. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol* 2011;17:1961-70.
8. Duzgun AP, Moran M, Uzun S, et al. Unusual findings in appendectomy specimens: Evaluation of 2458 cases and review of the literature. *Indian J Surg* 2004;66:221-6.
9. Mariadason JG, Wang WN, Wallack MK, et al. Negative appendectomy rate as a quality metric in the management of appendicitis: impact of computed tomography, Alvarado score and the definition of negative appendectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94:395-401.
10. Rao PM, Rhea JT, Rattner DW, et al. Introduction of appendiceal CT: impact on negative appendectomy and appendiceal perforation rates. *Ann Surg* 1999;229:344-9.
11. Andersson RE, Hugander A, Ravn H. Repeated clinical and laboratory examinations in patients with an equivocal of diagnosis appendicitis. *World J Surg* 2000;24:479-85.
12. Swank HA, Eshuis EJ, Ubbink DT, et al. Is routine histopathological examination of appendectomy specimens useful? A systematic review of the literature. *Colorectal Dis* 2011;13:1214-21.
13. Shapiro R, Eldar S, Sadot E, et al. The significance of occult carcinoids in the era of laparoscopic appendectomies. *Surg Endosc* 2010;24:2197-9.
14. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7, 970 appendectomies. *Dis Colon Rectum* 1998;41:75-80.



Is Facet Tropism an Acquired Status or is It Related with Age? MRI Study

Faset Tropizm Edinsel midir, Yaş ile Bir İlişkisi Var mıdır? MRG Çalışması

● Tuba Selçuk Can, ● Sevim Özdemir*, ● Behice Kaniye Yılmaz*

İstanbul Gelişim University, Vocational School of Health Services, İstanbul, Turkey

**Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey*

Abstract

Aim: We aimed to reveal the facet joint orientation and tropism and their relationship with age in patients without degenerative spine disease in lumbar magnetic resonance imaging (MRI) examinations.

Methods: After obtaining approval from the ethics committee, patients who were referred to our clinic for a lumbar MRI between June 2018 and December 2018 for low back pain were reviewed retrospectively. When the line that is tangent to the posterior of the intervertebral disc was considered as reference, tropism was considered when the difference between the anteromedial and posterolateral line of superior articular facet on the right and left sides, and the angles between this reference lines were $>10^\circ$.

Results: The study included 113 patients aged 15-55 years (30.87 ± 9.23) who underwent lumbar MRI for various reasons and with reports of normal lumbar MRI examination. Sixty-seven-point three percent ($n=76$) of the patients were female and 32.7% ($n=37$) were male.

Conclusion: According to the results of our study, facet joint orientation has increased angular values in the craniocaudal direction regardless of age, and it shows more coronal orientation compared to other levels, especially at the L4-5 and L5-S1 levels. We may conclude that facet tropism is independent of age and is an acquired condition which degenerative processes may contribute to.

Keywords: Facet tropism, facet orientation, age

Öz

Amaç: Çalışmamızda lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikleri sonucunda dejeneratif omurga hastalığı bulunmayan kişilerde faset eklem oryantasyon ve tropizmleri ile bunların yaş ile ilişkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Yöntemler: Etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimize lomber MRG tetkiki için refere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. İntervertebral disk posterioruna teğet geçen çizgi referans olarak kabul edildiğinde sağ ve sol tarafta superior artiküler fasetin anteromedial ve posterolateralinden geçen çizgi ile bu referans çizgi arasında kalan açılar arasındaki fark $>10^\circ$ olduğunda tropizm olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya lomber MRG çektiren ve raporları "normal sınırlarda lomber MRG incelemesi" şeklinde olan 15-55 yaş arası ($30,87 \pm 9,23$) 113 kişi dahil edildi. Olguların %67,3'ü ($n=76$) kadın ve %32,7'si ($n=37$) erkekti. Çalışmaya çeşitli sebeplerle lomber MRG çektiren ve raporları "normal sınırlarda lomber MRG incelemesi" şeklinde olan 15-55 yaş arası ($30,87 \pm 9,23$) 113 kişi dahil edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre faset eklem oryantasyonu yaştan bağımsız şekilde kraniokaudal yönde artan açı değerlerine sahip olup özellikle L4-5 ve L5-S1 seviyelerinde diğer seviyelere göre daha koronal oryantasyon göstermektedir. Faset tropizmi yaştan bağımsız olup dejeneratif süreçlerin de katkısı olabilecek edinsel gelişen bir durumdur.

Anahtar Sözcükler: Faset eklem tropizmi, faset eklem oryantasyonu, yaş

Introduction

Intervertebral discs between the vertebrae corpus anteriorly and the facet joints (FJs) between the superior and inferior articular processes posteriorly play a role in the stabilization of the vertebrae. FJs carry approximately 33% of the dynamic load of the vertebrae by preventing excessive rotation, flexion or translation (1). Several studies have shown that degenerative spondylolisthesis was associated with more sagittal orientation rather than the coronal orientation of the FJs, especially at the L4-L5 level (2). However, the effect of facet tropism, which is asymmetry in FJs, is not apparent. Similarly, the relationship between degenerative spine disease and FJs has been the subject to various studies. Some studies have shown that asymmetry in FJs was a result of degenerative disc disease, and in contrast, some studies have suggested that asymmetry in FJs contributed to degenerative processes in the spine as a result of disproportionate load distribution (3-6). Based on this situation, which is still a subject of debate, we aimed to reveal the FJ orientation and tropism and their relationship with age in patients without degenerative spine disease in lumbar magnetic resonance imaging (MRI) examinations.

Methods

After obtaining approval from the ethics committee, the reports and clinical information of patients referred to our clinic for a lumbar MRI examination between June 2018 and December 2018 for low back pain were reviewed retrospectively. The exclusion criteria were history of surgery, trauma, spinal inflammation-infectious diseases, spinal malignancy and congenital vertebral anomalies. A total of 113 patients with images which are free of degenerative lumbar disease were included in the study.

All lumbar MRI images were obtained according to the standard lumbar MRI protocol (Axial T2-weighted fast spin echo; TR=3800, TE=100, Sagittal T2-weighted fast spin echo; TR=2500, TE=100, Sagittal T1-weighted spin echo TR=500, TE=10) with a Philips Achieva MRI device (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). The images were evaluated on the workstation (INFINITT PACS, Infinitt Healthcare, South Korea).

When the line that was tangent to the posterior of the intervertebral disc was considered reference, tropism was considered when the difference between the anteromedial and posterolateral line of superior articular facet on the right and left sides, and the angles between this reference lines were $>10^\circ$ (Figure 1).

In the evaluation of the facet orientation, the line passing through the center of the intervertebral disc and spinous process basis were accepted as a reference.

The mean value of the angle between the line passing through the anteromedial and posterolateral corners of the superior articular facets and the reference line for the right and left sides were determined as the facet orientation angle for the respective level. When the orientation angle was $>45^\circ$, it was considered to be coronal, and when the orientation angle was $\leq 45^\circ$, it was considered to be sagittal (Figure 2). All measurements were performed independently by two radiologists with six and four years of experience with spinal imaging, respectively. Then, the average of two measurements for each level was taken, and this average value was used in the statistical analysis.

Statistical Analysis

Statistical analyses of the data were done by SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 15.0. Continuous variables were expressed as mean, standard deviation, median, minimum, maximum and categorical variables as frequency and percentage. For the categorical variables chi-square and Fisher's exact tests were used; for continuous variables, the Mann-Whitney U test was used for comparison of two groups and the Friedman test was used for comparison of five levels. The results were evaluated with a 95% confidence interval and a significance level of $p < 0.05$ (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).



Figure 1. Evaluation of facet tropism. In T2-weighted axial MR images line "A" is the reference line passing through the posterior border of the intervertebral disc. Lines connecting the anteromedial and posterolateral borders of the superior articular facets to the reference line on both sides; right (line B) and left (line C). The difference of the facet angles on both sides (a-b) is the facet tropism angle

MR: Magnetic resonance

Results

The study included 113 patients aged 15-55 years (30.87 ± 9.23) who underwent lumbar MRI for various reasons and with reports of normal lumbar MRI examination. 67.3% ($n=76$) of the patients were female and 32.7% ($n=37$) were male.

The presence and direction of facet tropism evaluated in the cases are shown in Table 1.

There was no statistically significant difference in facet tropism at lower lumbar vertebral levels between genders.

There was no statistically significant difference in age between patients with and without tropism ($p>0.05$) (Table 2).

The facet orientation angle was found to be significantly increased from L1-L2 to L5-S1, from top to bottom ($p<0.001$) (Table 3).

The evaluation of facet orientations by levels is shown in Table 4.

Discussion

Facet joints are synovial joints that play an essential role in the segmental balance of the spine. Recently, the relationship between abnormalities in FJs and degenerative spine diseases has been frequently investigated. Kalichman et al. (6) concluded that the sagittal orientation of the FJs was associated with degenerative spondylolisthesis due to increased shear force effect. Similarly, facet tropism is

also associated with degenerative spondylolisthesis due to abnormal unbalanced loading on the spine (7-9). Lumbar disc herniation, another degenerative spinal disease, and morphological abnormalities in FJs are another concern which interests authors. When intervertebral disc and FJs are considered a triple joint complex (10), it has been demonstrated by several studies that an abnormality that may occur in one component of this triple complex may affect others and cause abnormal loading (11). However, in all these studies, it is unclear whether FJ orientation or tropism is a primary variational abnormality or a condition developing secondary to the degenerative process. It has been shown that degenerative spine disease was observed in the presence of FJ tropism and that increased sagittal orientation in the FJ was associated with degenerative spondylolisthesis, especially at lower lumbar levels (9,12). However, the causal relationship is ambiguous.

In a study by Wang et al. (12), in the control group consisting of 30 people with a mean age of 40.56 who did not have lumbar pathology, the FJs showed a more horizontal orientation towards L5-S1 level as in our study. In their CT study investigating FJ arthritis, Jentzsch et al. (13) found that FJ arthritis increased with age, and there was no gender difference. They also found that more coronal FJ orientation at the L2-3 level was associated with degeneration. They did not find a relationship with



Figure 2. Evaluation of the facet orientation. In T2-weighted MR images line "A" is the reference line connecting the center of the intervertebral disc and the base of the spinous process. Facet orientation angle is the sum of the angles (a + b) between this reference line and the line connecting the anteromedial and posterolateral corners of the superior articular facets (line B and line C)

MR: Magnetic resonance

Table 1. Presence and direction of facet tropism by levels		
	n	%
L1-L2 tropism		
(-)	88	77.9
Right (+)	18	15.9
Left (+)	7	6.2
L2-L3 tropism		
(-)	84	74.3
Right (+)	21	18.6
Left (+)	8	7.1
L3-L4 tropism		
(-)	83	73.5
Right (+)	24	21.2
Left (+)	6	5.3
L4-L5 tropism		
(-)	84	74.3
Right (+)	26	23.0
Left (+)	3	2.7
L5-S1 tropism		
(-)	86	76.1
Right (+)	15	13.3
Left (+)	12	10.6

Table 2. Relationship of facet tropism and age

	Tropism (-)		Tropism (+)		p
	n	%	n	%	
L1-L2	30.62	9.05	31.72	10.00	0.520
L2-L3	31.38	9.31	29.38	9.01	0.335
L3-L4	31.06	9.12	30.33	9.68	0.787
L4-L5	31.44	9.33	29.21	8.88	0.214
L5-S1	30.97	9.13	30.56	9.72	0.793

Table 3. Facet orientation angles by level

	Mean	SD	Median	Min	Max	p
L1-L2	27.39	8.70	27.00	12.50	50.00	0.0001***
L2-L3	29.65	8.77	29.50	8.00	48.50	
L3-L4	35.58	9.63	35.50	10.50	60.00	
L4-L5	42.95	9.45	44.00	10.5	65.5	
L5-S1	48.23	8.61	47.00	25.50	67.50	

SD: Standard deviation, Min: Minimum, Max: Maximum
***p<0.001

Table 4. Facet orientations by levels

	n	%
L1-L2		
Sagittal	111	98.2
Horizontal	2	1.8
L2-L3		
Sagittal	109	96.5
Horizontal	4	3.5
L3-L4		
Sagittal	93	82.3
Horizontal	20	17.7
L4-L5		
Sagittal	63	55.8
Horizontal	50	44.2
L5-S1		
Sagittal	45	39.8
Horizontal	68	60.2

n: Number

FJ asymmetry. In our study, although the orientation angles were found to be smaller at each level, the coronal orientation in the lower levels did not vary. In our study, the facet tropism in males was more common than in females, although the difference was not statistically significant. This may be due to men working in jobs requiring more physical power. If we consider that facet tropism is acquired, facet tropism would be the result of FJ degeneration or degenerative disc disease that

may lead to an asymmetrical load over these structures altering their dynamic balance. But our study population was free of degenerative disc and FJ disease. This explains the fact that there was not such a triggering effect that may lead to facet tropism and as a consequence of that, there was not enough time interval for the development of an acquired pathology like facet tropism in our study. In addition, the fact that there was no correlation between the presence of facet tropism and age in our study also supports the hypothesis that this condition may be an acquired condition.

Study Limitations

The limitation of our study was that it did not represent an asymptomatic population. In the study group, however, lumbar MRI examinations were within the normal limits in terms of degenerative disease, excluding the fact that the results obtained in our study for FJs were secondary to a degenerative process.

Conclusion

As a result, according to the results of our study, FJ orientation has increased angular values in the craniocaudal direction, regardless of age, and it shows more coronal orientation compared to other levels, especially at L4-5 and L5-S1 levels. Facet tropism is also independent of age and is an acquired condition that degenerative processes may contribute to its pathogenesis.

Authorship Contributions

Concept: T.S.C. Design: T.S.C. Data Collection or Processing: T.S.C., S.Ö., B.K.Y. Analysis or Interpretation:

T.S.C., S.Ö., B.K.Y. Literature Search: T.S.C., S.Ö., B.K.Y. Writing: T.S.C.

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. Yang KH, King AI. Mechanism of facet load transmission as a hypothesis for low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1984;9:557-65.
2. Samartzis D, Cheung JP, Rajasekaran S, et al. Critical Values of Facet Joint Angulation and Tropism in the Development of Lumbar Degenerative Spondylolisthesis: An International, Large-Scale Multicenter Study by the AOSpine Asia Pacific Research Collaboration Consortium. *Global Spine J* 2016;6:414-21.
3. Kim HJ, Chun HJ, Lee HM, et al. The biomechanical influence of the facet joint orientation and the facet tropism in the lumbar spine. *Spine J* 2013;13:1301-8.
4. Chadha M, Sharma G, Arora SS, Kochar V. Association of facet tropism with lumbar disc herniation. *Eur Spine J* 2013;22:1045-52.
5. Do DH, Taghavi CE, Fong W, Kong MH, Morishita Y, Wang JC. The relationship between degree of facet tropism and amount of dynamic disc bulge in lumbar spine of patients symptomatic for low back pain. *Eur Spine J* 2011;20:71-8.
6. Kalichman L, Suri P, Guermazi A, Li L, Hunter DJ. Facet orientation and tropism: associations with facet joint osteoarthritis and degeneratives. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:E579-85.
7. Leonid K, David JH. Degenerative lumbar spondylolisthesis: anatomy, biomechanics and risk factors. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2008;21:1-12.
8. Dai LY. Orientation and tropism of lumbar facet joints in degenerative spondylolisthesis. *Int Orthop* 2001;25:40-2.
9. Devine JG, Schenk-Kisser JM, Skelly AC. Risk factors for degenerative spondylolisthesis: a systematic review. *Evid Based Spine Care J* 2012;3:25-34.
10. Iorio JA, Jakoi AM, Singla A. Biomechanics of Degenerative Spinal Disorders. *Asian Spine J* 2016;10:377-84.
11. Sengupta DK, Fan H. The basis of mechanical instability in degenerative disc disease: a cadaveric study of abnormal motion versus load distribution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39:1032-43.
12. Wang H, Zhang Z, Zhou Y. Irregular Alteration of Facet Orientation in Lumbar Segments: Possible Role in Pathology of Lumbar Disc Herniation in Adolescents. *World Neurosurg* 2016;86:321-7.
13. Jentzsch T, Geiger J, Zimmermann SM, Slankamenac K, Nguyen-Kim TD, Werner CM. Lumbar facet joint arthritis is associated with more coronal orientation of the facet joints at the upper lumbar spine. *Radiol Res Pract* 2013;2013:693971.



Rotator Manşet Yırtıklarında Klinik Muayene, Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Artroskopi Bulgularının Karşılaştırılması

Rotator Cuff Tears; Correlation Between Clinical Findings, MRI and Arthroscopic Findings

© Cem Yıldırım, © Osman Görkem Muratoğlu*, © Duran Can Muslu, © Ahmet Kamil Ertürk, © Mehmet Mesut Sönmez

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Düzce, Türkiye

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı yapılan klinik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarını, artroskopik bulgular ile karşılaştırarak tanı koymadaki etkinliklerini araştırmak, rotator manşet (RM) muayene testlerinin tanı koymadaki yerini değerlendirmek ve gözlemciler arasındaki uyumu ortaya koymaktır.

Yöntemler: Çalışmamıza Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde Mart 2015 ile Nisan 2016 tarihleri arasında RM yırtığı ön tanısı ile ameliyat edilen toplam 48 hasta dahil edildi. Fizik muayene testleri bir omuz cerrahisi, bir uzman ve bir son sene asistanı tarafından yapıldı. Fizik muayenede RM yırtığı için iki test kullanıldı (Jobe supraspinatus ve Ağrılı ark testi). Fizik muayene ve MRG bulguları, artroskopik bulgular ile kıyaslandı.

Bulgular: Jobe supraspinatus değerlendirmelerinde katılımcılar arasında orta düzeyde uyum saptanırken ağrılı ark değerlendirmelerinde omuz cerrahisi ile uzman ve son sene asistanı arasında zayıf derecede uyum, uzman ve son sene asistanı arasında orta düzeyde uyum saptandı. Omuz cerrahisinin Jobe supraspinatus ve Ağrılı ark değerlendirmeleri ile MRG ve artroskopi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Artroskopi ile MRG sonuçları arasında orta düzeyde uyum saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız klinik değerlendirmenin ağrılı omuzdaki RM yırtığının tanısını ortaya koymada yetersiz kaldığını göstermektedir. MRG, RM yırtığı tanısında güvenle kullanılabilir ancak kısmi yırtıklarda duyarlılığı düşüktür.

Anahtar Sözcükler: Omuz artroskopisi, MRG, rotator manşet yırtığı

Abstract

Aim: The aim of this retrospective study was to compare the results of clinical examination and magnetic resonance imaging (MRI) with arthroscopic findings, to evaluate the role of rotator cuff (RC) examination tests in diagnosis and to reveal the agreement between observers.

Methods: Our study included 48 patients who underwent surgery for RC rupture between March 2015 and April 2016 in the Orthopedics and Traumatology Clinic at Haseki Training and Research Hospital. All patients had a clinical examination performed by a shoulder surgeon, an orthopedist and a senior resident. Jobe's supraspinatus test and the painful arc test were used for rotator cuff tears during physical examination. Physical examination and MRI findings were compared with the arthroscopic findings.

Results: Jobe's supraspinatus evaluations showed moderate agreement between the participants, while painful arc evaluations showed poor between shoulder surgeon and specialist-assistant, and moderate between specialist and assistant. There was a statistically significant difference between the results of clinical examination done by the shoulder surgeon and MRI and arthroscopy results. Moderate correlation was found between arthroscopy and MRI results.

Conclusion: Our results showed that clinical evaluation is insufficient in establishing the diagnosis of RC tear in a painful shoulder. MRI can be used safely in the diagnosis of RM tear, but its sensitivity is low in partial tears.

Keywords: Shoulder arthroscopy, MRI, rotator cuff tear

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cem Yıldırım, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: cem.yildirim701@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4540-1927

Geliş Tarihi/Received: 22 Temmuz 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 29 Temmuz 2019

Çalışmamız 14. Türk Spor Yaralanmaları Artroskopi ve Diz Cerrahisi (TUSYAD) Kongresi-2018'de "SS-53 Rotator manşet yırtığı tanısında klinik muayene, manyetik rezonans görüntüleme ve artroskopi bulgularının karşılaştırılması" olarak sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Rotator manşet (RM) yırtığı en sık görülen omuz patolojileri arasında yer almakta olup, bu hastalık ile ilgili 2002 yılında sadece ABD’de yaklaşık 40.000 yataklı tedavi gerçekleştirilmiştir (1). Omuz ağrısının yıllık insidansının 45 yaşın üzerindeki erişkinlerde %1’den fazla olduğu (2) ve popülasyon çalışmalarında görülme sıklığının %7 ila 21 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3).

RM’nin tanısız olarak görüntülenmesi tam kat ve kısmi kat RM yırtıkları boyutları, tendon retraksiyonu veya incilmesi, spesifik tendon veya yapıların katılımı ve korakoakromial arkın morfolojik özellikleri hakkında değerli bilgiler sağlar (4). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), RM yırtığı ve kas atrofi boyutu, yağ infiltrasyonu dahil olmak üzere RM’nin değerlendirilmesinde en iyi invazif olmayan prosedür olarak kabul edilmektedir (5). Iannotti ve ark. (6) RM, glenohumeral kapsül ve glenoid labrum lezyonlarının tanısında MRG duyarlılığının, özgülüğünün ve prediktif değerinin araştırıldığı çalışmalarında, yüksek çözünürlüklü MRG’nin, RM lezyonları ve glenohumeral instabilite tanısında mükemmel bir invazif olmayan yöntem olduğu gösterilmiştir.

Manşet yırtığı veya tendinopatiler gibi RM lezyonlarını teşhis etmek için kullanılan fizik muayene testleri klinik çalışmalarda oldukça değişkenlik göstermektedir (7,8). Ancak bu testlerin doğruluğu ve güvenilirliği konusunda bir konsensüs yoktur (9).

Çalışmamızın amacı yapılan klinik muayene ve MRG sonuçlarını, hastaların artroskopik bulguları ile karşılaştırarak klinik muayenelerin ve MRG’nin RM yırtıklarının tanısındaki etkinliklerini araştırmak, RM muayene testlerinin tanı koymadaki yerini değerlendirmek, uygulayıcılar arasındaki farklılıkları ortaya koymaktır.

Yöntemler

Çalışmamıza Mart 2015 ile Nisan 2016 arasında RM yırtığı ön tanısı ile ameliyat edilen toplam 48 hasta dahil edildi. Çalışmaya omuz yaralanması geçirmiş ve klinik muayene-anamneze dayalı ilk tanı olarak RM yırtığı düşünülen, en az 3 aylık konservatif tedaviden fayda görmeyen ve omzunda RM lezyonu dışında ek patolojisi olmayan hastalar dahil edildi. Üç aydan daha az süredir semptomlar, adeziv kapsilit, kalsifik tendinit, ek intra-artiküler patolojiler (Bankart/SLAP lezyonun eşlik ettiği RM lezyonu gibi), humerus kırıkları ile ilişkili yırtıklar, direkt grafide dejeneratif sürecin gözlemlendiği hastalar, operasyon görüntülerinin kayıt altına alınmadığı hastalar ve enflamatuvar eklem hastalıkları dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Omuz cerrahisi konusunda 10 yıllık deneyimi olan bir uzman, genel ortopedi alanında bir uzman ve bir son sene ortopedi asistanı tarafından uygulanan fizik

muayene testleri (Jobe supraspinatus ve ağırlı ark testi) tıbbi kayıtlardan elde edildi. Ağırlı ark., hastanın omzunu aktif olarak abdüksiyona getirmesini ve kaldırma sırasında herhangi bir ağrıyı belirtmesini isteyerek gerçekleştirildi (10). 60° ile 120° arasındaki abdüksiyonda üst omuz bölgesinde ağrı not edildi ve test pozitif olarak kabul edildi. Jobe supraspinatus testi (11), hastanın omzunun skapular düzlemde 90° yükseltilecek (aynı zamanda koronal düzlemde 30°-40° anteriora) ve baş parmak yeri işaret edecek şekilde omuz iç rotasyona getirilerek gerçekleştirildi. Ardından hasta direnmeye çalışırken el bileğinden aşağı yönde güç uygulandı. Muayene edilen tarafta karşı omuz ile kıyaslandığında zayıflık tespit edildiğinde test pozitif olarak kabul edildi. Test sonuçları kaydedildi ve uzmanlar arasındaki güvenilirlik değerlendirildi. Testlerin pozitif olması ile RM yırtığı ön tanısı kondu. Testlerin geçerliliğini ele almak için deneyimli omuz cerrahisi tarafından toplanan veriler cerrahi bulgularla karşılaştırılarak incelendi. Cerrahi öncesi etkilenen omuza uygulanan MRG tetkiklerinden yırtık büyüklüğü, yeri, geometrik şekli değerlendirildi ve kaydedildi. Tüm MRG’leri deneyimli bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Artroskopik işlem RM’nin intra-artiküler yırtıklarının ve labrum veya biceps tendon hasarını da içeren glenohumeral eklem ile ilişkili ek patolojilerin değerlendirilmesine olanak sağlar (12). Çalışmamızda tüm hastalar artroskopik olarak tek bir hekim tarafından değerlendirilmiştir. Operasyon esnasında glenohumeral eklem ve subakromial boşluk içinde iken posterior portalden elde edilen görüntülerden yırtık büyüklüğü, şekli ve yeri deneyimli omuz cerrahisi tarafından belirlendi ve not edildi. Klinik öykü, fizik muayene ve MRG bulguları operasyon esnasında kaydedilen artroskopik bulgular ile kıyaslandı.

Bu retrospektif çalışma 17.01.19 tarihli Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu’nun 16 numaralı protokolü ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin ikiden çok bağımlı grupta karşılaştırmaları Cochran’s Q testi ile incelendi. Bağımlı iki grup karşılaştırmaları McNemar Test ile yapıldı. Sonuçların uyumu kappa katsayısı ile verildi. Landis ve Koch, k katsayısının yansıttığı uyum gücünün yorumlanması için kılavuzlar önerdi: değeri <0 şansa bağlı olabilecek uyumdan daha kötü uyum olması; 0,01-0,20 önemsiz düzeyde uyum olması; 0,21-0,40 zayıf düzeyde uyum olması; 0,41-0,60 orta düzeyde uyum olması; 0,61-0,80 iyi düzeyde uyum olması; 0,81-1,00 çok iyi düzeyde

uyum olması olarak kabul edildi (13). İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma esnasında toplam 48 hastaya [21 erkek (%43,7), 27 (%56,2) kadın] RM yırtığı nedeni ile artroskopik cerrahi uygulandı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $52,0 \pm 6,4$ (dağılım 39-65) idi. Hastaların operasyon sonrası takip süresi ortalama $15,9 \pm 4,0$ (dağılım 12-21) ay olarak saptandı.

Değerlendirmenin tüm aşamaları için k katsayıları hesaplandı. Tüm testler iki boyutlu bir ölçekte puanlandı. Jobe supraspinatus testi ve ağırlı ark gözlemleri için uyumsuz-orta uyum düzeyleri arasında anlaşmaya varıldı. Jobe supraspinatus değerlendirmelerinde katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Katılımcılar arasında orta düzeyde uyum saptandı (Tablo 1). Ağırlı ark değerlendirmelerinde katılımcılar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Deneyimli omuz cerrahisi ile uzman ve son sene asistanı arasında zayıf derecede uyum, uzman ve son sene asistanı arasında orta düzeyde uyum saptandı (Tablo 1).

Deneyimli omuz cerrahisinin Jobe supraspinatus ve ağırlı ark değerlendirmeleri ile MRG ve artroskopi sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı. Tüm değerlendirmeler arası da uyum kötü olarak gözlemlendi (Tablo 2). Ancak artroskopi ile MRG sonuçları arasında orta düzeyde uyum saptandı (Tablo 3).

Tartışma

Omuz ağrısı olan hastaları etkin bir şekilde tedavi etmek için bu hastalara öncelikle doğru bir teşhis konulması

Tablo 1. Üç klinisyen arasında etkilenen omuz için muayene testleri açısından uyum

		Asistan (JOBE)				
		Yok	Var	Total	McNemar test	Kappa
Deneyimli omuz cerrahisi (JOBE)	Yok	2	4	6	0,125	0,467
	Var	0	42	42	-	-
Total		2	46	48	-	-
		Uzman (JOBE)				
		Yok	Var	Total	-	-
Deneyimli omuz cerrahisi (JOBE)	Yok	2	4	6	0,125	0,467
	Var	0	42	42	-	-
Total		2	46	48	-	-
		Uzman (JOBE)				
		Yok	Var	Total	-	-
Asistan (JOBE)	Yok	1	1	2	1,000	0,478
	Var	1	45	46	-	-
Total		2	46	48	-	-
		Asistan (ağırlı ark)				
		Yok	Var	Total	-	-
Deneyimli omuz cerrahisi (ağırlı ark)	Yok	1	3	4	1,000	0,231
	Var	2	42	44	-	-
Total		3	45	48	-	-
		Uzman (ağırlı ark)				
		Yok	Var	Total	-	-
Deneyimli omuz cerrahisi (ağırlı ark)	Yok	2	2	4	1,000	0,388
	Var	3	41	44	-	-
Total		5	43	48	-	-
		Uzman (ağırlı ark)				
		Yok	Var	Total	-	-
Asistan (ağırlı ark)	Yok	2	1	3	0,625	0,458
	Var	3	42	45	-	-
Total		5	43	48	-	-

Tablo 2. Deneyimli omuz cerrahinin klinik muayenesi ile MRG ve artroskopi bulgularının uyumu						
		MRG				
		Yok	Var	Total	McNemar test	Kappa
Deneyimli omuz cerrahı (JOBE)	Yok	2	4	6	0,031	0,054
	Var	14	28	42	-	-
Total		16	32	48	-	-
		Artroskopi				
		Yok	Var	Total	-	-
Deneyimli omuz cerrahı (JOBE)	Yok	3	3	6	0,035	0,130
	Var	12	30	42	-	-
Total		15	33	48	-	-
		MRG				
		Yok	Var	Total	-	-
Deneyimli omuz cerrahı (ağrılı ark)	Yok	1	3	4	0,008	0,038
	Var	15	29	44	-	-
Total		16	32	48	-	-
		Artroskopi				
		Yok	Var	Total	-	-
Deneyimli omuz cerrahı (ağrılı ark)	Yok	1	3	4	0,013	0,030
	Var	14	30	44	-	-
Total		15	33	48	-	-

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 3. Pre-op MRG ile artroskopi arasındaki uyum						
		Artroskopi				
		Yok	Var	Total	McNemar test	Kappa
MRG	Yok	11	5	16	1,000	0,571
	Var	4	28	32	-	-
Total		15	33	48	-	-

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

gerekir. Çalışmamızın sonuçları kliniğimize başvuran hastalar için RM değerlendirilmesinde birbirinden farklı deneyime sahip gözlemciler arasında uyumsuz-orta derece uyum olduğunu göstermiştir. Bu durum omuz hastalıklarına yönelik gözlemciler arası uyumu değerlendiren pek çok çalışmaya benzer niteliktedir. Ancak literatüre bakıldığında RM yırtıkları için klinik muayene testlerini gözlemciler arasında değerlendiren ve aynı zamanda tanı koymada klinik muayene testlerini MRG ve artroskopik bulgular ile kıyaslayan bir başka çalışma bulunmamaktadır.

De Winter ve ark. (14) yaptığı bir çalışmada, omuz hastalıklarını değerlendiren iki fizyoterapist arasında tekrarlanabilirlik orta düzeyde ($k=0,45$) saptanmıştır. De Winter ve ark. (14) çalışmalarındaki tanısız uyumsuzluğu omuz hastalıkları için uygulanan klinik testlerin hastalıkları dışlamadaki yetersizliğine bağlamışlardır.

Liesdek ve ark. (15) çalışmasında ise omzun yumuşak doku bozukluklarının teşhisinde uzun süreli semptomları olan hastalarda kısa dönem semptomu olanlara göre genel pratisyen hekimler ve fizyoterapistler arasındaki uyum daha fazla olarak saptanmıştır. Bu çalışmada omuz hastalıkları sınıflandırılması için ortalama k değeri 0,31 idi ancak bu çalışmanın eksik yanlarında biri de genel pratisyen hekimlerinin tanıların fizyoterapistlerin ulaşımına engellenmemiş olmasıdır. Bamji ve ark. (16) çalışmasında omuz ağrısı olan 44 hastanın ilk 26'sı üç farklı romatoloji uzmanı tarafından değerlendirilmiştir ve %46 ile zayıf uyum saptanmıştır sonraki 18 hastayı üç romatoloji uzmanı aynı anda değerlendirmiştir ve %76 uyum oranına ulaşmışlardır. Ancak bu çalışmalar kendi çalışmamızın aksine daha dar bir alanı temsil eden RM'yi değerlendirmek için tasarlanmamıştır.

RM lezyonlarına yönelik klinik testlerin farklı deneyim sahibi gözlemciler arası tekrarlanabilirliğini araştırın Ostor ve ark. (17) çalışmasında ağrılı ark testi için orta-iyi uyum, Jobe supraspinatus testi için orta uyum saptanmıştır. Çalışmada gözlemcilerden birinin daha önce omuz hastalıkları ile eğitimi bulunmayan hemşire olması çalışmanın zayıf noktalarından biri olarak gösterilmiştir. Yakın dönemdeki bu çalışmaların aksine gözlemcilerin ortopedi konusunda uzmanlığının bulunduğu Michener ve ark.'nın (18) çalışmasında iki klinisyen arasında ağrılı ark

için ortalama k değeri 0,45 iken Jobe supraspinatus için ortalama k değeri 0,47 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak Jobe supraspinatus testi için üç klinisyenin birbirleri arasındaki uyum orta düzeyde saptanırken ağırlı ark testi için deneyimli omuz cerrahı ve diğer iki klinisyen arasında zayıf uyum, uzman doktor ve asistan doktor arasında orta uyum saptanmıştır. Çalışmamızda en düşük tanıl uyum ileri derece ağırlı, bilateral tutulum bulunan ve kronik şikayetlerin eşlik ettiği hastalarda saptanmıştır. Klinik testlerin düşük tanıl uyuma sahip olmasının bir diğer nedeni de bu testlerin manşet ile yakın ilişkili olan kapsül lezyonlarında da pozitif olabilesidir.

Cerrahi referans kabul eden Leroux ve ark. (19) çalışmalarında klinik testler için tatmin edici duyarlılık ancak özellikle RM lezyonlarının yerinin ve tipinin belirlenmesinde düşük özgüllük raporlamışlardır. Bir başka cerrahi altın standart olarak belirleyen Hertel ve ark. (20) supraspinatus testi için orta düzey duyarlılık ve düşük özgüllük raporlamıştır. Norwood ve ark. (21) RM yırtığının varlığını gösteren klinik işaret ve semptomları tanımlamaya ve bunların ciddiyetini tahmin etmeyi amaçlamışlardır. Ağrının, hassasiyet bölgesinin karakterinin ve dirençli abduksiyonda zayıflığın yardımcı olmadığını gözlemişlerdir. Norregaard ve ark. (22) klinik testlerin artroskopik bulgular ile kıyaslandığında tanı doğruluğunu düşük olarak saptamışlardır ancak ultrason değerlendirmesinin klinik bulgulara eklendiğinde biraz daha iyi olarak saptamışlardır. Çalışmamızda deneyimli omuz cerrahının klinik muayene testleri ile artroskopi bulguları arasında önemsiz düzeyde uyum saptadık. Sonuç olarak bu testlerin özgüllükleri düşük olmasına rağmen, duyarlılıkları yüksektir. Bunun olası açıklamalarından biri kronik omuz ağrısı olan hastaların çoğunda sıkışma sendromu veya genellikle farklı tendonları ve subakromiyal-subdeltoid bursayı içeren periartiküler lezyonun da bulunmasıdır. Çalışmamızdaki klinik değerlendirmenin düşük uyumu için olası bir açıklama da klinik bulgular ile omuzdaki anatomik anormallikler arasındaki korelasyonun olmaması olabilir. Çalışmalarda asemptomatik omuzlarda periartiküler omuz lezyonlarının değişen oranlardaki prevalansı (özellikle RM yırtıkları için) bildirilmiştir (23,24).

Silva ve ark. (25) çalışmalarında klinik muayene testlerini MRG ile kıyaslamışlardır. Buna göre Jobe supraspinatus ve direnç altında abduksiyonun duyarlılıkları yüksek iken özgüllükleri düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızda deneyimli omuz cerrahının klinik muayene bulguları ile MRG bulguları arasında önemsiz düzeyde uyum saptandı. Biz bu testlerdeki düşük özgüllüğü pek çok yazar gibi RM'nin omuzdaki diğer yapılarla yakın ilişkisi nedeniyle tendonları ayrı ayrı

muayene etmemize izin vermemesine bağlamaktayız, ayrıca RM'nin omuzdaki diğer yapılarla yakın ilişkisi belirli patolojilerin klinik testler ile tanımlanmasını zorlaştırabilir (26). Üre ve ark. (27) da tek bir testin yardımcı olmadığını, deneyimli bir klinisyen tarafından uygulanacak test kombinasyonlarının doğruluk payı daha yüksek oranda bilgi vereceğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak negatif bir test RM ve/veya subakromial sıkışma sendromunu dışlatmaz ancak pozitif bir testin geniş bir etiyoloji aralığına sahip olmasına rağmen omuz patolojilerinin varlığına işaret ettiğini söyleyebiliriz.

Lenza ve ark. (28) meta-analizinde MRG, manyetik rezonans artrografi (MRA) ve ultrasonun (US) tam kat RM yırtıklarının tespitinde benzer doğrulukta olduğu gösterilmiştir. Testlerin tam kat RM yırtığını tespit etmek için duyarlılık ve özgüllük değerleri birbirlerine çok yakın olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada hem MRG'nin hem de ultrasonun kısmi kalınlıktaki RM yırtıkları için duyarlılıkları, tam kat yırtık için olan duyarlılıklarından çok daha düşük olarak raporlanmıştır. Yazarlar ultrasonun kısmi kalınlıklı RM yırtıklarındaki düşük duyarlılığından ötürü ultrason tetkikinin tanı koymaktan çok kısmi kalınlıktaki RM lezyonlarında tanıyı dışlama amaçlı kullanılmasını önermişlerdir. Dinnes ve ark. (29) benzer olarak tam kat RM yırtığı tespitinde ultrason ve MRG'nin eşdeğer olduğunu buna ek olarak MRG'nin kısmi RM yırtığı tespitinde ultrasona göre daha iyi olabileceği sonucuna varmışlardır. Burkhart tanımladığı RM yırtıkları için geometrik paternlerin MRG ve artroskopik korelasyonunu değerlendiren Sela ve ark. (30) çalışmasında artroskopi ve MRG bulguları arasındaki uyum için k değeri 0,682 ile anlamlı olarak saptanmıştır. Çalışmamızda literatür ile korele olarak MRG bulguları ile artroskopi sonuçları arasında orta düzeyde (k=0,571) uyum saptanmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızla ilgili birkaç zayıf nokta akılda bulundurulmalıdır. Çalışmanın retrospektif tasarımının doğası gereği referans olarak aldığımız artroskopik müdahaleyi gerçekleştiren hekimin klinik muayene bulgularına erişiminin olmasından ötürü klinik muayene testlerinde gözlemciler arasında bias olmuş olabilir. Bir diğer kısıtlama çalışmanın görece kısa bir zaman dilimi arasında gerçekleştirilmesi ve gözlemciler arasında çalışma öncesinde muayene testleri açısından eğitim verme şansının bulunmamasıdır. Sonuçlarımızdaki uyum düzeyi daha uzun bir süre ve daha yoğun bir eğitim seansı ile daha iyi seviyelere çıkabilirdi.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları RM yırtığı için tanımlanmış iki testin tek başına şüpheli RM kısmi veya tam kat yırtığını

diğer hastalıklardan ayırt edecek anlamlı değişime sahip olmadığını ve aynı zamanda bu testlerin klinisyenler arasında tekrarlanabilirliğinin düşük olduklarını göstermiştir. Bir diğer sonuç ise MRG tetkikinin RM yırtıkları tespitinde etkili ve güvenilir olduğudur ancak özellikle kısmi yırtıklarda duyarlılığının düşük olduğu akılda tutulmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: C.Y. Dizayn: C.Y., O.G.M., Veri Toplama veya İşleme: C.Y., D.C.M. Analiz veya Yorumlama: C.Y., M.M.S. Literatür Arama: C.Y., A.K.E. Yazan: C.Y., O.G.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu makale için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmadığını bildirmiştir.

Kaynaklar

- Oh LS, Wolf BR, Hall MP, et al. Indications for rotator cuff repair: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:52-63.
- Royal College of General Practitioners. Office of Population Census and Surveys, Department of Health and Social Security. Morbidity statistics from general practice. Third national study: socio-economic analyses. London: HMSO, 1986 (Series MB5 No 2).
- Bjelle A. Epidemiology of shoulder problems. *Baillieres Clin Rheumatol* 1989;3:437-51.
- Morag Y, Jacobson JA, Miller B, et al. MR imaging of rotator cuff injury: what the clinician needs to know. *Radiographics* 2006;26:1045-65.
- Morrison DS, Ofstein R. The use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of rotator cuff tears. *Orthopedics* 1990;13:633-77.
- Iannotti JP, Zlatkin MB, Esterhai JL, et al. Magnetic resonance imaging of the shoulder. Sensitivity, specificity, and predictive value. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:17-29.
- Ejnisman B, Andreoli CV, Soares BG, et al. Interventions for tears of the rotator cuff in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD002758.
- Michener LA, Walsworth MK, Burnet EN. Effectiveness of rehabilitation for patients with subacromial impingement syndrome: a systematic review. *J Hand Ther* 2004;17:152-64.
- Itoi E, Minagawa H, Sato T, Sato K, Tabata S. Isokinetic Strength after Tears of the Supraspinatus Tendon. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1997;79B:77-82.
- Kessel L, Watson M. The painful arc syndrome. Clinical classification as a guide to management. *J Bone Joint Surg Br* 1977;59:166-72.
- Jobe FW, Moynes DR. Delineation of diagnostic criteria and a rehabilitation program for rotator cuff injuries. *Am J Sports Med* 1982;10:336-9.
- Gartsman GM, Milne JC. Articular surface partial thickness rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 1995;4:409-15.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- De Winter AF, Jans MP, Scholten RJPM, Deville W, van Schaardenburg D, Bouter LM. Diagnostic classification of shoulder disorders: interobserver agreement and determinants of disagreement. *Ann Rheum Dis* 1999;58:272-7.
- Liesdek C, van der Windt DAWM, Koes BW, Bouter LM. Soft-tissue disorders of the shoulder: a study of interobserver agreement between general practitioners and physiotherapists and an overview of physiotherapeutic treatment. *Physiotherapy* 1997;83:12-17.
- Bamji AN, Erhardt CC, Price TR, Williams PL. The painful shoulder: can consultants agree? *Br J Rheumatol* 1996;35:1172-4.
- Ostor AJ, Richards CA, Prevost AT, Hazleman BL, Speed CA. Interrater reproducibility of clinical tests for rotator cuff lesions. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1288-92.
- Michener LA, Walsworth MK, Doukas WC, Murphy K P. Reliability and diagnostic accuracy of 5 physical examination tests and combination of tests for subacromial impingement. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1898-903.
- Leroux JL, Thomas E, Bonnel F, Blotman F. Diagnostic value of clinical tests for shoulder impingement syndrome. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1995;62:423-8.
- Hertel R, Ballmer FT, Lombert SM, Gerber C. Lag signs in the diagnosis of rotator cuff rupture. *J Shoulder Elbow Surg* 1996;5:307-13.
- Norwood LA, Barrack R, Jacobson KE. Clinical presentation of complete tear of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:499-505.
- Norregaard J, Krogsgaard MR, Lorenzen T, et al. Diagnosis of patients with longstanding shoulder joint pain. *Ann Rheum Dis* 2002;61:646-50.
- Sher JS, Uribe JW, Posada A, Murphy BJ, Zlatkin MB. Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995;77:10-5.
- Milgrom C, Schaffler M, Gilbert S, van Holsbeeck M. Rotator cuff changes in asymptomatic adults. *J Bone Joint Surg [Br]* 1995;77:296-8.
- Silva L, Andréu JL, Muñoz P, et al. Accuracy of physical examination in subacromial impingement syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:679-83.
- Clark JM, Harryman DT. Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. Gross and microscopic anatomy. *J Bone Joint Surg Am* 1992;74:713-25.
- Ure BM, Tiling T, Kirchner R, Rixen D. Reliability of clinical examination of the shoulder in comparison with arthroscopy. A prospective study. *Unfallchirurg* 1993;96:382-6.
- Lenza M, Buchbinder R, Takwoingi Y, Johnston RV, Hanchard NC, Faloppa F. Magnetic resonance imaging, magnetic resonance arthrography and ultrasonography for assessing

- rotator cuff tears in people with shoulder pain for whom surgery is being considered. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009020.
29. Dinnes J, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. The effectiveness of diagnostic tests for the assessment of shoulder pain due to soft tissue disorders: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2003;7:1-166.
30. Sela Y, Eshed I, Shapira S, et al. Rotator cuff tears: correlation between geometric tear patterns on MRI and arthroscopy and pre- and postoperative clinical findings. *Acta Radiol* 2015;56:182-9.



Hypoalbuminemia and Related Factors in Hemodialyzed Patients: A Study of Six Centers in Turkey

Hemodiyaliz Hastalarında Hipoalbüminemi ve İlişkili Faktörler: Türkiye’de Altı Merkezli Bir Çalışma

Halil İbrahim Erdoğan, Eray Atalay

Kafkas University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Kars, Turkey

Abstract

Aim: It is known that low serum albumin levels are related to mortality in hemodialysis (HD) patients. In this study, it was aimed to determine factors which may affect serum albumin level and investigate any gender variation in serum albumin concentration.

Methods: The data of this study was obtained by the analysis of the records of 306 patients. The patients were divided into two groups; albumin <3.8 g/dL and ≥3.8 g/dL. Albumin was determined as a dependent variable of the study, while age, sex, dialysis adequacy parameters, C-reactive protein (CRP), anemia status and presence of diabetes mellitus were determined as independent variables. As statistical examination, chi-square test and logistic regression were used. A p value of <0.05 was considered statistically significant (Confidence interval=95%).

Results: The Odds ratio for hypoalbuminemia was 3.1 times higher for women compared to men (CI: 1.6-6.0, p=0.001), 5.5 times higher for patients with Kt/V<1.4 (CI: 2.5-11.9, p=0.001), 2.9 times higher for patients with CRP>1.0 mg/dL (CI: 1.5-5.6, p=0.001) and was 4.9 times higher for patients with hemoglobin (Hb) <11 g/dL (CI: 2.6-9.2, p=0.001).

Conclusion: These results indicate that when hypoalbuminemia is detected in HD patients, gender, adequacy of dialysis, Hb levels and causes of inflammation should be considered.

Keywords: Adequacy of hemodialysis, C-reactive protein, gender, hemodialysis, hypoalbuminemia

Öz

Amaç: Hemodiyaliz (HD) hastalarında düşük serum albümin seviyelerinin mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada serum albümin seviyesini etkileyebilecek faktörlerin ve albümin seviyesinin cinsiyetler arasında farklı olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Bu çalışmanın verileri 306 hastanın verilerinin analizi ile elde edildi. Hastalar iki gruba ayrıldı; albümin <3,8 g/dL ve ≥3,8 g/dL. Albümin çalışmanın bağımlı bir değişkeni olarak belirlenirken, yaş, cinsiyet, diyaliz yeterliliği parametreleri, C-reaktif protein (CRP), anemi durumu ve diabetes mellitus varlığı bağımsız değişken olarak belirlendi. İstatistiksel analizde ki-kare ve lojistik regresyon analizi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Güven aralığı=%95).

Bulgular: Hipoalbüminemi için Odds oranı kadınlarda erkeklere göre 3,1 kat (CI: 1,6-6,0, p=0,001), Kt/V <1,4 olanlarda 5,5 kat (CI: 2,5-11,9, p=0,001), CRP>1,0 mg/dL olan hastalarda 2,9 kat (CI: 1,5-5,6, p=0,001) ve hemoglobini (Hb) <11 g/dL olanlarda 4,9 kat (CI: 2,6-9,2, p=0,001) daha yüksekti.

Sonuç: Bu sonuçlar HD hastalarında hipoalbüminemi tespit edildiğinde cinsiyet, diyaliz yeterliliği, Hb ve enflamasyon nedenlerinin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Hemodiyaliz yeterliliği, C-reaktif protein, cinsiyet, hemodiyaliz, hipoalbüminemi

Introduction

Hypoalbuminemia is an important marker of protein-energy wasting (PEW) in end-stage renal disease (ESRD) patients receiving maintenance hemodialysis (HD) treatment. Low serum albumin is suggested to be one of the key diagnostic criteria for clinical diagnosis of PEW by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) Expert Panel (1).

Hypoalbuminemia is associated with cardiovascular and all other causes of mortality in addition to deterioration in general clinical conditions. Therefore, it is recommended to keep the level of serum albumin ≥ 3.8 g/dL (1). Albumin has a number of important physiological functions such as regulation of osmotic pressure and transportation of lipid, bile acids and metal ions. Therefore, in the case of hypoalbuminemia, these functions are deficient.

Various factors, such as intake of low protein due to inflammation and loss of appetite, cause hypoalbuminemia. Loss of protein in HD sessions, regulation of phosphorus and decrease in albumin synthesis may play a role in the development of hypoalbuminemia. Also, relatively low blood urea values before HD might be one of the reasons for inadequate protein intake (2-4).

Inflammation in ESRD is related to various reasons such as decreased clearance of proinflammatory cytokines, deterioration of PEW, inadequate food intake, decreased levels of antioxidants, oxidative stress, exposure to dialysis membranes and intravenous catheters (5). Various cytokines, such as C-reactive protein (CRP) and interleukin-6, cause vascular endothelial damage (6). Previous studies have shown the role of inflammation in both hypoalbuminemia and cardiovascular diseases (2,7,8).

In this study, we aimed to analyze factors that may affect albumin levels, such as age, gender, body mass index (BMI), duration of dialysis, vascular access, dialysis adequacy parameters, serum CRP elevation, anemia status, erythropoietin (Epo), vitamin D treatment, and the presence of diabetes mellitus which is a major contributor to PEW rather than the association of hypoalbuminemia with ESRD-related diseases in HD patients (1,2,4).

Methods

Study Participants

This cross-sectional study was conducted by analysing 306 patients' data collected in six HD centers in Kars, Ardahan and İğdir provinces and Sarıkamış, Kağızman, and Gle districts in the Northeast Anatolia region of Turkey. In the present study, biocompatible low flux membrane was used. The blood flow rate and the dialysate flow rate ranged from 300 to 400 mL/min and 500 to 800 mL/min,

respectively. A bicarbonate-based dialysate was used in all patients.

The patients were receiving HD three times a week for 4 hours a day. Patients' assessments were obtained through analysis of medical and nutritional records. The demographic and clinical data including sex, age, dialysis vintage, blood flow and dialysate flow rates and presence of diabetes were collected.

Blood samples were drawn by using a uniform technique used in the HD clinics. Laboratory values, including serum concentration of blood urea nitrogen (BUN) and complete blood cell count, CRP, hemoglobin (Hb), albumin, calcium and phosphorus, were measured monthly using an autoanalyzer. Serum parathyroid hormone (PTH) and ferritin levels were measured quarterly. The patient's biochemistry, complete blood count, Kt/V and urea reduction rate (URR) data were averaged over the last three months, while hormone analysis results were averaged over the last two measurements. Since low phosphorus level is associated with hypoalbuminemia, the lower limit of reference range for phosphorus level (range=3.5-5.5 mg/dL) used by the central laboratory was taken for comparison of hypoalbuminemia (4).

We had records of 306 patients, but 24 patients were excluded from the study. Patients who received HD less than three months (n=3), patients who received interdialytic or intradialytic parenteral nutrition (n=1), patients with overhydration diagnosed by echocardiography and chest X-ray (n=5), patients with metabolic acidosis (n=3), guest patients (n=5), patients who had transient elevation of CRP due to any acute pathology (n=6) and patients who had chronic liver disease were excluded from the study (n=1). The patients were divided into two groups: those with albumin ≥ 3.8 g/dL and < 3.8 g/dL according to the ISRNM (1). Serum albumin was measured by the bromocresol green assay in the centers. By considering the recommendations of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) clinical practice guideline for HD adequacy, pre-HD blood samples were taken before saline and heparin administration and after-HD blood samples were taken after blood pump rate was lowered to 100 mL/min for 15 seconds (4,9).

The URR was calculated using the formula $URR = 100 \times (1 - \text{postdialysis BUN} / \text{predialysis BUN})$ (10).

The conventional urea-kinetic measure known as single pool Kt/V was used to estimate the HD dose and it was calculated using Daugirdas' second generation formula. A Kt/V of 1.4 or URR of 65% was accepted as target value (9,11).

BMI was computed as the postdialysis body weight (kg) divided by the square of the patient's height (meters).

Postdialysis body weight was recorded with the subjects lightly dressed and without shoes according to ISRN. A BMI of 23 kg/m² was accepted as limit value for the clinical diagnosis of PEW in ESRD (1,4).

Serum albumin level was a dependent variable in the study and the age of the patient, vascular access pathway, duration of dialysis, dialysis adequacy, BMI, presence of diabetes, CRP, anemia, low and high PTH levels, ferritin level, Epo level, vitamin D treatment (calcitriol or vitamin D analogs, a combination of calcimimetics with calcitriol or vitamin D analogs, only calcimimetics) were determined as independent variables. The two groups were compared. In addition to that, we examined Kt/V according to gender in order to determine whether albumin level was different for men and women (12).

Statistical Analysis

For statistical evaluation, SPSS Statistics of Windows v.21.0 (SPSS; IBM Corporation, New York, USA) was used. The chi-square test was used in the analysis of the categorical variables. A p value of <0.05 and 95% CI were considered statistically significant. The binary logistic regression (Backward: LR) was applied to independent variables that were statistically significant in the chi-square test.

The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from each patient. The protocol was approved by the Ethics Committee for Clinical Research, Medicine Faculty of Kafkas University (approval number: 31.01.2018/10), Kars, Turkey.

Results

The number of patients included in the study was 282, with 119 women (42.2%) and 163 men (57.8%). The rate of patients with an albumin level of lower than 3.8 g/dL was 55.4%. The mean age of the patients was 61.5±15.5 (range: was 20-98) years. The mean age of the females was 62.9±15.5 and the males was 60.4±15.4 years. 6.7% of females and 35.6% of males had a Kt/V of <1.4 (p=0.001).

Fifty-two-point-two percent of patients were aged 65 years and older and 47.8% were younger than 65 years of age (Table 1). The proportion of patients who underwent HD for five years or more was 42% and the rate of patients who underwent dialysis treatment with arteriovenous fistula (AVF) was found to be 78.4%.

In Table 2, we present a binary comparison of independent variables including the dialysate adequacy parameters, anemia status, some biochemical and

Table 1. Characteristics of the patients and their treatments which may affect albumin levels

Independent variables		Dependent variables		Total	p
		Albumin ≥3.8 g/dL	Albumin <3.8 g/dL		
		n (%)	n (%)	n (%)	
Age (years)	<65	72 (53.3)	63 (46.7)	135 (47.8)	0.005
	≥65	54 (36.7)	93 (63.3)	147 (52.2)	
Gender	Female	41 (34.5)	78 (65.5)	119 (42.2)	0.003
	Male	85 (52.1)	78 (47.9)	163 (57.8)	
HD Vintage (years)	<5	74 (45.1)	90 (54.9)	164 (58.0)	0.861
	≥5	52 (44.1)	66 (55.9)	118 (42.0)	
Vascular access	AVF	106 (48.0)	115 (52.0)	221 (78.4)	0.105
	CVC	18 (33.3)	36 (66.7)	54 (19.1)	
	Graft (synthetic)	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (2.5)	
Diabetes mellitus	Yes	32 (37.2)	54 (62.8)	86 (30.5)	0.095
	No	94 (48.0)	102 (52.0)	196 (69.5)	
BMI (kg/m²)	<23	56 (44.1)	71 (55.9)	127 (45.0)	0.858
	≥23	70 (45.2)	85 (54.8)	155 (55.0)	
Eritropoietin treatments	Yes	96 (40.5)	141 (59.5)	237 (84.0)	0.001
	No	30 (66.7)	15 (33.3)	45 (16.0)	
Vitamin D treatments*	Yes	64 (44.1)	81 (55.9)	145 (51.4)	0.850
	No	62 (45.3)	75 (54.7)	137 (48.6)	
Total		126 (44.6)	156 (55.4)	282 (100.0)	

HD: Hemodialysis, BMI: Body mass index, AVF: Arteriovenous fistula, CVC: Central venous catheter (cuffed), n: Number of the patients
 *Vitamin D treatments: calcitriol or vitamin D analogs, calcimimetics, a combination of calcimimetics with calcitriol or vitamin D analogs

hormonal values compared with the albumin level. There was a significant difference in Kt/V ($p=0.003$), CRP ($p=0.001$), Hb ($p=0.001$), phosphorus ($p=0.029$), PTH >300 ($p=0.026$) and ferritin ($p=0.019$) between patients with and without hypoalbuminemia.

The results of logistic regression analysis are given in Table 3.

The risk of hypoalbuminemia was 2.9 times higher (CI: 1.5-5.6, $p=0.001$) in patients with CRP >1.0 mg/dL than in those with CRP ≤ 1.0 mg/dL, 5.5 times higher (CI: 2.5-11.9, $p=0.001$) in patients with Kt/V <1.4 than in Kt/V ≥ 1.4 , 4.9 times higher (CI: 2.6-9.2, $p=0.001$) in patients with Hb <11 g/dL than in those with Hb ≥ 11 g/dL, and 3.1 times higher (CI: 1.6-6.0, $p=0.001$) in female patients than in males.

Effect of gender on Kt/V, CRP and Biodemographic Parameters on gender is also given in Table 4.

There was a statistically significant difference in Kt/V and HD vintage (years) between genders (Table 4).

The results of multiple linear regression analysis of independent variables, which were gender, Kt/V, Hb and CRP, compared with serum albumin are given in Table 5.

Discussion

In this study, it was aimed to determine the factors causing low albumin level, which is one of the criteria

recommended by ISRNM expert panel for PEW diagnosis for patients who are undergoing HD therapy (1). Epidemiological studies have shown that low serum albumin levels increase mortality and are therefore used as a biochemical indicator (13,14).

In the logistic regression analysis of the independent variables which had a significant difference in binary comparisons made for determining the factors such as CRP, Kt/V, Hb and gender affecting albumin levels the factors causing hypoalbuminemia were determined in the multiple linear logistic regression analysis (Table 5). In a cohort study by Kalantar-Zadeh et al. (14), regardless of the cause of hypoalbuminemia, it was estimated that the population-attributable fraction of death due to baseline serum albumin <3.8 g/dL was 19%, thus, 19% of deaths in patients undergoing maintenance HD could be prevented if serum albumin level was increased to >3.8 g/dL. In the same study, it was found that a serum albumin level of 4.4 g/dL or higher was associated with 48% higher survival compared to serum albumin <3.8 g/dL.

Reduced renal clearance of pro-inflammatory cytokines in patients undergoing HD therapy, exposure of mononuclear cells to extracorporeal circulation and endotoxins, artificial grafts, presence of indwelling catheter, infections and various inflammatory diseases may contribute to inflammation (2,8,15). Other

Table 2. Effect of dialysis adequacy and laboratory analysis results on albumin level

Independent variables		Dependent variables		Total n (%)	p
		Albumin ≥ 3.8 g/dL n (%)	Albumin <3.8 g/dL n (%)		
Kt/V	<1.4	19 (28.8)	47 (71.2)	66 (23.4)	0.003
	≥ 1.4	107 (49.5)	109 (50.5)	216 (76.6)	
URR	≤ 65	7 (28.0)	18 (72.0)	25 (8.8)	0.079
	>65	119 (46.3)	138 (53.7)	257 (91.2)	
CRP (mg/dL)	≤ 1.0	99 (51.6)	93 (48.4)	192 (68.0)	0.001
	>1.0	27 (30.0)	63 (70.0)	90 (32.0)	
Hemoglobin (g/dL)	<11	64 (33.3)	128 (66.7)	192 (68.0)	0.001
	≥ 11	62 (68.9)	28 (31.1)	90 (32.0)	
Phosphorus (mg/dL)	<3.5	10 (27.8)	26 (72.2)	36 (12.7)	0.029
	≥ 3.5	116 (47.2)	130 (52.8)	246 (87.3)	
PTH* (pg/mL)	<150	16 (38.1)	26 (61.9)	42 (34.1)	0.879
	150-300	29 (35.8)	52 (64.2)	81 (65.9)	
PTH (pg/mL)	150-300	29 (35.8)	52 (64.2)	81 (33.7)	0.026
	>300	81 (50.9)	78 (49.1)	159 (66.3)	
Ferritin (ng/mL)	<800	97 (49.2)	100 (50.8)	197 (69.9)	0.019
	≥ 800	29 (34.1)	56 (65.9)	85 (30.1)	
Total		126 (44.6)	156 (55.4)	282 (100.0)	

URR: Urea reduction rate, CRP: C-reactive protein, *PTH: Intact parathyroid hormone, n: Number of the patients

cytokines such as CRP and TNF-alpha may lead to protein-energy malnutrition by increasing catabolism and to hypoalbuminemia by suppressing appetite (16). In concordance with our study, previous studies demonstrated an inverse relationship between increased serum CRP levels and albumin levels (8). The normal range for CRP determined by the nephelometer method in the laboratories at the HD centers participating in the study was 0-0.5 mg/dL. In the literature, although a low level of chronic inflammation was determined in 30-65% of HD patients, there is no consensus on a threshold value for CRP as an indicator of inflammation. Generally, 0.5-1.0 mg/dL (5.0-10 mg/L) is considered the threshold value for CRP (16). In the logistic regression analysis carried out in

our study, hypoalbuminemia was found to be 2.9 times higher in patients with a CRP level higher than 1.0 mg/dL (CI: 95%, 1.5-5.6).

In their study, Kaysen et al. (8) found an inverse correlation between CRP and albumin level. Another study also reported that a 1 g/dL decrease in serum albumin level was associated with inflammation and 47% increased mortality risk (17). However, in the case of inflammation, increased protein intake has also positive effect on the albumin level (18).

When the Kt/V, an independent variable, which was one of the dialysis adequacy parameters evaluated monthly, was calculated with logistic regression analysis, hypoalbuminemia was found to be 5.5 times higher in

Table 3. Results of logistic regression analysis of independent variables affecting level of serum albumin

Dependent variable: Level of serum albumin <3.8 g/dL

Independent variables		B	S. E	Wald	Odds ratio	95% CI	p
C-reactive protein (mg/dL)	>1.0	1.073	0.334	10.286	2.9	1.5-5.6	0.001
	≤1.0	-	-	-	Reference		
Kt/V	<1.4	1.699	0.397	18.340	5.5	2.5-11.9	0.001
	≥1.4	-	-	-	Reference		
Hemoglobin (g/dL)	<11	1.595	0.319	25.060	4.9	2.6-9.2	0.001
	≥11	-	-	-	Reference		
Gender	Female	1.147	0.329	12.170	3.1	1.6-6.0	0.001
	Male	-	-	-	Reference		

CI: Confidence interval, n: Number of the patients

Table 4. Effect of gender on Kt/V, CRP and biodemographic parameters on gender

Parameters		Female n (%)	Male n (%)	p
Age (years)	<65	54 (45.4)	81 (49.7)	0.474
	≥65	65 (54.6)	82 (50.3)	
Kt/V	<1.4	8 (6.7)	58 (35.6)	0.001
	≥1.4	111 (93.3)	105 (64.4)	
HD vintage (years)	< 5	59 (49.6)	105 (64.4)	0.013
	≥5	60 (50.4)	58 (35.6)	
CRP (mg/dL)	≤1.0	74 (62.2)	118 (72.4)	0.069
	>1.0	45 (37.8)	45 (27.6)	
Vascular access	AVF	90 (75.6)	131 (80.4)	0.546
	CVC (cuffed)	25 (21.0)	29 (17.8)	
	Graft (synthetic)	4 (3.4)	3 (1.8)	
Diabetes mellitus	Yes	39 (32.8)	47 (28.8)	0.478
	No	80 (67.2)	116 (71.2)	
BMI (kg/m ²)	<23	47 (39.5)	80 (49.1)	0.110
	≥23	72 (60.5)	83 (50.9)	
Total		119 (42.2)	163 (57.8)	

HD: Hemodialysis, CRP: C-reactive protein, BMI: Body mass index, AVF: Arteriovenous fistula, CVC: Central venous catheter, n: Number of the patients

Table 5. Results of multiple linear regression analysis of independent variables compared with serum albumin

Dependent variable: serum albumin

Model Summary (Method: Enter)

Model	R	R ²	Adj. R ²	Standard error of the estimate
1	0.456	0.208	0.197	0.41090

ANOVA

Model 1	Sum of squares	Mean square	F	p
Regression	12.291	3.073	18.200	<0.001
Residual	46.768	0.169		
Total	59.060			

Coefficients

Model 1	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	T	p	Collinearity statistics
	B	Standard error	β			Tolerance
(Constant)	1.840	0.262	-	7.013	<0.001	-
Kt/V	0.496	0.098	0.313	5.035	<0.001	0.741
CRP (mg/dL)	-0.029	0.011	-0.148	-2.714	0.007	0.955
Hemoglobin (g/dL)	0.090	0.016	0.319	5.788	<0.001	0.939
Gender	0.185	0.058	0.200	3.197	0.002	0.734

CRP: C-reactive protein

patients with Kt/V<1.4 than in patients with Kt/V≥1.4 (CI: 95%, 2.5-11.9).

According to the KDOQI clinical practice guidelines for HD adequacy, the minimum Kt/V value for adequate dialysis is 1.2 and the target value is 1.4 (9). The average Kt/V in the men and women in the centers participating in our study were 1.73±0.30 and 1.44±0.30, respectively. In addition, only six patients had a Kt/V<1.2. Therefore, statistical analysis was done with the level of 1.4 in the present study where the rate of hypoalbuminemia was 71.2% in the group with the Kt/V<1.4.

Unlike our study, Lertdumrongluk et al. (19) found that the greatest survival advantage of higher HD dose was observed in patients with a Kt/V 1.8-2.0 compared to the group whose spKt /V value increased from <1.2 to ≥2.0 but they determined no relation between Kt/V and albumin levels. Adequate dialysis may have a positive effect on hypoalbuminemia. Reduction of inflammatory cytokines may improve appetite and thus cause adequate protein intake (16).

According to the NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, those with a Hb<11 g/dL are considered anemic (4,20). In the study, the proportion of Epo-treatment recipients was 84% and the rate of those who had anemia was 68%. The reason for the higher percentage for Epo-therapy patients than the anemic ones was that Epo was given to maintain treatment in those with Hb 11-12 g/dL. In this

study, hypoalbuminemia was found to be 4.9 times (CI: 95% 2.6-9.2) higher in people who had a Hb level of <11 g/dL when Hb ≥11 g/dL was taken as reference.

Previous studies have also examined the relationship between Hb and albumin levels. In a cross-sectional analysis, Kim et al. (21) found a correlation between elevation of serum albumin from 3.4 g/dL to 4.2 g/dL and elevation of Hb from 11.5 g/dL to 12.3 g/dL. Although there was a significant difference between serum ferritin level and albumin level in the binary comparisons, no effect of ferritin was found in the logistic regression. It is well known that ferritin is a marker of both depot iron and acute or chronic inflammation. Ferritin levels in the presence of inflammation may increase iron levels independently. Ferritin levels in HD patients commonly range between 300 and 800 ng/mL. If the ferritin level exceeds 800 ng/mL, iron administration may be stopped and Epo and iron intake should be re-evaluated (5,8,20,22). An increase in the level of hepcidin, the key regulator of iron metabolism, causes anemia in the case of inflammation (23).

In the study, a bilateral comparison of Hb and ferritin showed that the ferritin level was not greater than 800 ng/mL in any patient with a Hb of ≥11g/dL (0/90). On the contrary, ferritin was 800 ng/mL or higher in 30.1% (85/282) of those with Hb <11 g/dL. High ferritin levels in HD patients are associated with severe anemia and Epo resistance (24).

In our study, the albumin level was <3.8 g/dL in 65.5% of the females and 47.9% of the males (Table 1, $p=0.003$). When logistic regression analysis was performed with reference to the data obtained from men, hypoalbuminemia was 3.1 times more common (CI: 95%, 1.6-6.0) in females than in males. Fifty-point-four percent of women and 35.6% of males had a HD vintage of >5 years (Table 4). When the dialysis adequacy by gender was analyzed, it was found that for women the rate of Kt/V <1.4 was only 6.7% (8/119), while the rate for men was 35.6% (58/163) (Table 4). These findings may suggest that when hypoalbuminemia is detected in female patients undergoing HD, either HD dose should be increased or factors such as normalized protein equivalent of total nitrogen appearance (nPNA) should be re-evaluated. In concordance with our study, in a large study in Japan, hypoalbuminemia was found to be more frequent in women than in men with similar Kt/V levels (12).

Although there was a statistically significant difference for hypoalbuminemia between patients with PTH >300 pg/mL and those with 150-300 pg/mL, when we compared two separate levels of PTH as <150 pg/mL and >300 pg/mL, there was no significant difference in logistic regression analysis. While protein is restricted in order to lower serum phosphorus levels, serum albumin may fall by decreasing protein intake. Although there was a statistically significant difference between serum phosphorus and albumin in the binary comparison, no effect was found in the logistic regression. In the cases of restriction of phosphorus for HD patients, albumin level may fall. This is called Phosphate Paradigm. Lowering serum phosphorus by restricting protein intake may lead to increased risk of death, however, controlling serum phosphorus without restricting dietary protein may provide improved survival in HD patients (16,25). In our study, we did not determine any effect of age, URR, vascular access route, diabetes mellitus, Epo usage, vitamin D use and BMI on serum albumin. Additionally, these variables were not were not statistically significant factors for the development of hypoalbuminemia in the comparison of diabetic patients with nondiabetics, although 62.8% of diabetic patients had hypoalbuminemia ($p=0.095$). This may be related to the cut-off level for albumin in the study.

Study Limitations

The strength of our work is being multi-centered and contained clinical, laboratory and hormonal parameters. This is the first research done in the Northeast Anatolia region until now. However, it has some limitations. Firstly, it is a retrospective study. Secondly, measurements of nPNA, also known as normalized protein catabolic rate, are missing. When measuring nPNA, many parameters including residual renal clearance should be taken into

consideration and patients should be under a constant diet. Otherwise, it may be found to be above or below its true value. Our third limitation is that we could not control whether our patients had a fixed diet or not.

Conclusion

We assume that in order to have the level of albumin at the recommended levels in HD, the causes of inflammation should be clarified to enable treatment of hypoalbuminemia. Although the dialysis efficacy was provided in women, no positive effect on hypoalbuminemia was detected. We suggest that future studies may focus on exogenous losses, increased fractional catabolic rate and decreased synthesis in the case of hypoalbuminemia. However, further large-scale studies investigating the relationship between adequacy of dialysis and albumin levels for gender are needed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.İ.E., E.A. Concept: H.İ.E., E.A. Design: H.İ.E., E.A. Data Collection or Processing: H.İ.E., E.A. Analysis or Interpretation: H.İ.E., E.A. Literature Search: H.İ.E., E.A. Writing: H.İ.E., E.A.

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. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391-8.
2. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013;84:1096-107.
3. Ikizler TA. Dietary protein restriction in CKD: the debate continues. *Am J Kidney Dis* 2009;53:189-91.
4. Fouque D, Vennegoor M, Wee PT, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transpl* 2007;22:45-87.
5. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42:864-81.
6. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Circulation* 2001;103:1194-7.
7. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:469-76.

8. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Mitch WE, Rosales LM, Levin NW. Relationships among inflammation nutrition and physiologic mechanisms establishing albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;6:2240-9.
9. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66:884-930.
10. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy, and vascular access: *Am J Kidney Dis* 48(suppl 1): update 2006;S1-S322.
11. Owen WF. Status of hemodialysis adequacy in the United States: Does it account for improved patient survival? *Am J Kidney Dis* 1998;32:39-43.
12. Kimata N, Karaboyas A, Bieber BA, et al. Gender, low Kt/V, and mortality in Japanese hemodialysis patients: opportunities for improvement through modifiable practices. *Hemodial Int* 2014;18:596-606.
13. Combe C, Chauveau P, Laville M, et al. French Study Group Nutrition in Dialysis. Influence of nutritional factors and hemodialysis adequacy on the survival of 1,610 French patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 2):S81-8.
14. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1880-8.
15. Zaoui P, Hakim RM. The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1711-8.
16. Fouque D, Pelletier S, Mafra D, Chauveau P. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;80:348-57.
17. de Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-II Study Group. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr* 2009;19:127-35.
18. Kaysen GA, Chertow GM, Adhikarla R, Young B, Ronco C, Levin NW. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:333-40.
19. Lertdumrongluk P, Streja E, Rhee CM, et al. Dose of hemodialysis and survival: a marginal structural model analysis. *Am J Nephrol* 2014;39:383-91.
20. National Kidney Foundation anemia working group. "NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000 *Am J Kidney Dis* 2001;37:182-238.
21. Kim Y, Molnar MZ, Rattanasompattikul M, et al. Relative contributions of inflammation and inadequate protein intake to hypoalbuminemia in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2013;45:215-27.
22. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:141-9.
23. Stoian I, Manolescu B, Atanasiu V, Lupescu O, Buşu C. IL-6 - STAT-3 - hepcidin: linking inflammation to the iron metabolism. *Rom J Intern Med* 2007;45:305-9.
24. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Ame J Kidney Dis* 1999;33:63-72.
25. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008;88:1511-8.



Genital Kanamanın Nadir Bir Nedeni: Üretral Prolapsus

Rare Cause of Genital Bleeding: Urethral Prolapse

Ufuk Ateş, Günay Ekberli, Coşkun Özbiçer, Anar Gurbanov, Sümeyye Sözdüyar, Murat Çakmak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Üretral prolapsus (ÜP) genellikle kız çocuklarında görülen üretral mukozanın dairesel şekilde eksternal meatustan dışarıya doğru prolabe olması durumudur. Kanama, dizüri ve prolabe olmuş asemptomatik kitle, hastaların esas başvuru şikayetleridir. ÜP genital bölgede kitle ve kanamaya neden olan birçok patoloji ile karışabilmektedir. Tedavi seçenekleri konservatif tedavi ve cerrahi rezeksiyondur. Ender görülmesi, ilk başvuru anında düşük oranda tanı alması ve ülkemiz sınırlarında bildirilmiş olan tek olgu bulunması nedeni ile ÜP farkındalığı yaratmak adına bu olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Üretral prolapsus, "doughnut" belirtisi, vajinal kanama

Abstract

Urethral prolapse (UP) is a condition characterized by circumferential prolapse of the urethral mucosa through the external meatus generally seen in girls. Bleeding, dysuria and an asymptomatic prolapsed mass are the main presenting complaints. UP may be confused with many pathologies that can cause genital bleeding or tumor. Conservative management and surgical resection are the treatment options. We present this case due to its rarity, low rate of accurate diagnosis at the first presentation, as well as the presence of only one reported case from our country and to raise awareness of UP.

Keywords: Urethral prolapse, "doughnut" sign, vaginal bleeding

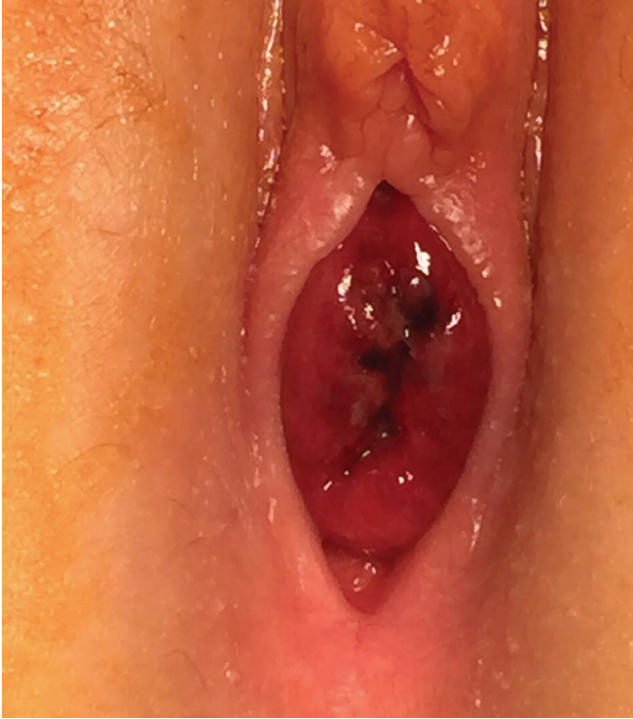
Giriş

Üretral prolapsus (ÜP) daha çok kız çocuklarında olmak üzere distal üretral mukozanın sirküler olarak üretra ağzından dışarıya prolabe olması durumudur (1,2). Prepubertal kız çocuklarında genital kanama nedenlerinden birisi olmakla beraber, hasta dizüri veya üretral meatustan prolabe olan kitle yakınması ile gelebilmektedir (3). Hastaların %9'u ise sadece gözle görülebilen, hassasiyet göstermeyen asemptomatik üretral mukoza şeklinde bildirilmektedir (3). İlk başvuruda tanı oranının %21 olduğu bir patoloji ile ilgili geniş çaplı literatür taramasına rağmen ülkemizden tek bir olgunun bildirilmiş olması da ilginç olduğu kadar konuya yeterince ilgi göstermemiz gerektiğini de düşündürmektedir (4). Bu yazıda prepubertal yaş grubunda genital kanamanın çok sık karşılaşılan durum olmadığı düşünülerek tarafımıza başvurmuş olan ÜP olgusunun tanı ve tedavisinin literatür bilgisi ışığında sunumu amaçlanmıştır.

Olgu

Yedi yaşında kız hasta dış merkezden genital kanama yakınması ile dış merkezden sevkli geldi. Öyküsünde aynı yakınma ile hastaya Foley sonda yerleştirilmiş olduğu ancak, takibinde ek bir tedavi uygulanmadığı görüldü. Daha sonra genital kanama etiyojisi tanımlanmak üzere tarafımıza yönlendirilmişti. Hastanın genital muayenesinde üretral meatustan dışarıya doğru prolabe olan üretral mukoza izlendi (Resim 1). Vajinal açıklık ayrı olarak gözlemlendi. Hastanın yapılan diğer sistem muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın özgeçmişinde kabızlık şikayetinin olduğu öğrenildi. Tam kan ve biyokimya tetkiklerinde herhangi bir patoloji gözlenmedi. Yapılan üriner sistem ultrasonografisinde patolojik bulguya rastlanmadı. Kliniğe yatışının ilk gününde hastaya genel anestezi altında muayene ve redüksiyon planı yapıldı. Ameliyathane şartlarında hastaya litotomi pozisyonu verilerek Foley sonda balonu üretra mukozası prolapsusu çapında kontrollü şişirilerek üretradan içeriye girildi, prolabe

mukoza redükte edildi. Daha sonra balon indirilerek geri çekildi. Prolapsusun büyük bir bölümünün redükte olduğu görüldü (Resim 2). Üretraya mukoza prolapsusunun tekrarlamaması için 16 F Foley sonda yerleştirilerek işleme son verildi. Postoperatif ikinci gününde Foley sonda çekildi, ılık oturma banyosu ve lokal östrojenli pomad tedavisi ile hasta taburcu edildi. Postoperatif üçüncü ayında ÜP'nin tekrarlaması üzerine hastaya cerrahi müdahale planlandı. Prolabe olan üretral mukoza eksize edilerek kenarları 7/0 PDS ile yaklaştırıldı. Foley sonda yerleştirilerek işleme



Resim 1. Prolabe olmuş üretral mukoza, "doughnut" belirtisi



Resim 2. Foley sonda balonu ile büyük bölümü redükte olmuş üretra

son verildi (Resim 3). Postoperatif birinci gününde Foley sondası çekilen hasta taburcu edildi. Hastanın postoperatif birinci ayında herhangi bir şikayeti yoktu. Yapılan fizik muayenesinde ÜP izlenmedi.

Tartışma

ÜP distal üretral mukozanın dairesel olarak üretral meatustan prolabe olması şeklinde tanımlanmaktadır (5). İnsidansı 1/3000 olarak bildirilmektedir. Genellikle prepubertal kızlarda ve postmenapozal kadınlarda izlenmektedir (6). Ağırlıklı olarak zenci prepubertal kız çocuklarında bildirilmekle beraber, beyaz ırkta da bildirilmiş geniş serilere rastlanmaktadır (7). Pediatrik yaş grubunda ortalama 4,5-6 yaş olmak üzere tanı yaş aralığı 5 gün ile 11 yaş arası bildirilmektedir (3,8,9).

Prolabe olan mukoza hassasiyetsiz olabildiği gibi, strangulasyon şiddetine sekonder ödemli, frajil, koyu kırmızı veya mavi-siyah renkte izlenebilmektedir. İlerlemiş olan olgularda prolabe olan üretra enfekte, ülser, nekrotik olarak da karşımıza çıkabilmektedir (10). ÜP'nin ayırıcı tanısı ektopik ureterosel prolapsusu, üretral polip prolapsusu, prolabe mesane mukozası, ektopik ureter, üretral kist, karünkül, hidrometrokolpos, kondüloma akuminata, sarkoma botryoides ve periüretral abseyi içermektedir. Bahsi geçen patolojilerden ayırt edici özelliği ÜP'nin eksternal meatustan dairesel olarak prolabe olarak "doughnut" belirtisi olarak tabir edilen görünüm sergilemesidir (10). Tatminkar bir görünümün olmaması durumunda prolabe olan mukozanın ortasının kataterize edilebilir olması tanıyı ÜP yönünde destekleyecektir. Sunmakta olduğumuz olgunun ÜP tanısı da literatür ile destekli olarak fizik muayene esnasında görülen "doughnut" belirtisinin görülmesi ile konmuştur. Görüntüleme yöntemlerinin tanıda yeri olmamakla beraber işeme sistoüretrogramında distal üretra dar olarak izlenebilmektedir (11).



Resim 3. Prolabe olan üretral mukozanın eksizyon sonrası görünümü

ÜP'nin etiolojisi tam aydınlatılmış olmasa da yatkınlık oluşturan bazı durumlar söz konusudur. Karın içi basıncı artıran kabızlık, kronik öksürüğe neden olan solunum yolu patolojileri, astım, vajinal mukoza atrofisi, nöromusküler bozukluklar, üretral malpozisyon, artmış üretral çap, zayıf pelvik taban desteği, bağ doku eksikliği ve periüretral desteğin zayıf olmasına sebebiyet veren östrojen eksiklikleri bu durumlar arasında sayılabilir (12). Olgumuzda predispozan faktör olarak literatürde de bildirilmiş olan kabızlık mevcuttu. Kötü hijyen ve enfeksiyon ÜP etiolojisinde nadir olarak bildirilen faktörler arasındadır (13). Altta yatan herhangi bir etiolojik faktörün olmadığı seriler de bildirilmiştir (5).

ÜP'nin tedavisi konservatif ve cerrahi olarak yapılabilmektedir. Konservatif tedavi seçenekleri arasında lokal antibiyotikli kremler, lokal östrojenli kremler ve oturma banyosu önerilmektedir (12). Konservatif tedaviye rağmen kısa sürede tekrarlama durumunda cerrahi tedavi olarak prolabe olan mukozanın eksizyonu yapılmaktadır (14). Literatürde ağırlıklı olarak cerrahi tedaviyi veya medikal tedaviyi öneren çalışmalar vardır (5,15,16). Olgumuzda öncelikle Foley sonda yardımı ile redüksiyon yapılarak lokal östrojenli krem ve oturma banyosu başlanmış ancak üç ay sonra ÜP tekrarladığı için cerrahi eksizyon uygulanmıştır.

Sonuç

Oran itibari ile literatürde farklı sayıda çalışmalar olmakla birlikte ülkemizde tek bir olgu bildirimine rastlanması, bu konuda farkındalık yaratma isteğimiz bu olguyu sunmamıza neden olmuştur. ÜP olgularının prepubertal yaş grubunda genital kanamaya sebebiyet veren ender durumlardan biri olması, ilk başvuru anında sadece %21'lik bir hasta grubunun doğru tanı alması, %9'luk bir grubun asemptomatik seyretmesi nedeni ile genital kanama şikayeti ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir patoloji olduğu akılda tutulmalıdır (3-7). Uygun bir ortamda dikkatli fizik muayene ile ÜP tanısı rahatlıkla konularak, gereksiz ek tetkik ve hasta yönlendirmesinin yaratacağı hasta ve aile anksiyetesinin engellenebileceğini düşünüyoruz.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ç., U.A. Dizayn: U.A. Veri Toplama veya İşleme: S.S., A.G. Analiz veya Yorumlama: G.E. Literatür Arama: C.Ö. Yazan: G.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması belirtilmedi.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından çalışmaları için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmadığını beyan edildi.

Kaynaklar

1. Kamat MH, Del Gazio A, Seebode JJ. Urethral prolapse in female children. *Am J Dis Child* 1969;118:691-3.
2. Durakbaşa ÇU, Gercel G, Mutus MH, Aksu B, Özkanlı S. A very unlikely finding in a male child: urethral prolapse. *European J Pediatr Surg Rep* 2017;5:36-8.
3. Fernandes ET, Dekermacher S, Sabadin MA, Vaz F. Urethral prolapse in children. *Urology* 1993;41:240-2.
4. Başaklar C. Bebek ve çocukların cerrahi ve ürolojik hastalıkları. Palme, Ankara, 2006, pp1367-9.
5. Charlotte H, Devesh M. Surgical management of urethral prolapse in girls: 13 years' experience. *BJUI* 2011;110:132-4.
6. Valerie E, Gilchrist BF, Frischer J, Scriven R, Klotz DH, Ramenofsky ML. Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children. *Urology* 1999;54:1082-4.
7. Rudin J, Geldt V, Alecseev V. Prolapse of urethral mucosa in white female children: experience with 58 cases. *J Pediatr Surg* 1997;32:423-5.
8. Anvedev-Hertzberg L, Gauderer MW, Elder JS. Urethral prolapse: An often misdiagnosed cause of urogenital bleeding in girls. *Pediatr Emerg Care* 1995;11:212-4.
9. Jerkins GR, Verheec K, Noe HN. Treatment of girls with urethral prolapse. *J Urol* 1984;132:732-3.
10. Shah B, Tunnessen W. Picture of the month. Urethral prolapse. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:462-3.
11. Potter BM. Urethral prolapse in girls. Radiographic findings. *Radiology* 1971;98:287-9.
12. Trotman M, Brewster E. Prolapse of urethral mucosa in prepubertal West Indian girls. *Br J Urol* 1993;72:503-5.
13. Kleinjan JH, Vos P. Strangulated urethral prolapse. *Urology* 1996;47:599-601.
14. Wei Y, Lin T, He D, He DW, Li XL, Wei GH. Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children: 16 years' experience with 89 Chinese girls. *Arab J Urol* 2017;15:248-53.
15. Hillyer S, Moopan U, Kim H, Gulmi F. Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children: experience with 34 cases. *Urology* 2009;73:1008-11.
16. Yıldız T, Yucak A, Aydın Bingöl A, İlçe Z. Türkiye'de prepubertal üretral prolapsuslu ilk çocuk olgu. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2017;31:118-20.



Gliosarcoma Transforming from Giant Cell Glioblastoma: A Case Report and Review of the Literature

Dev Hücreli Glioblastomdan Transforme Olan Gliosarkom: Olgu Sunumu ve Literatür Taraması

Elife Kımıloğlu, Havva Ceren Ağcakoyunlu, Muhittin Emre Altunrende*, Osman Akdemir**

University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

**University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Giant cell glioblastoma and gliosarcoma are rare histological variants of glioblastoma multiforme. These are WHO Grade IV astrocytic tumors. While giant cell glioblastoma can be seen at younger age, gliosarcoma typically presents at age 40-60 years. Gliosarcoma has a worse prognosis than giant cell glioblastoma. Here, we report a case of giant cell glioblastoma transforming to gliosarcoma and review of the literature.

Keywords: Giant cell glioblastoma, gliosarcoma, glioblastoma multiforme, transformation

Öz

Dev hücre glioblastom ve gliosarkom, glioblastoma multiformenin nadir histolojik varyantıdır. Bunlar WHO Sınıf IV astrositik tümörlerdir. Dev hücreli glioblastom yaşamın erken dönemlerinde görülebilmeye karşın, gliosarkomun yaş ortalaması 40-60 yıldır. Gliosarkom, dev hücre glioblastomdan daha kötü prognoza sahiptir. Biz dev hücre glioblastomdan transforme bir gliosarkom olgusunu ve glial tümörlerde transformasyonla ilgili literatür taramasını sunduk.

Anahtar Sözcükler: Dev hücre glioblastom, gliosarkom, glioblastoma multiforme, transformasyon

Introduction

Giant cell glioblastoma (GCG) and gliosarcoma (GS) are rare histological variants of IDH-wildtype glioblastoma according to the recent WHO Classification of Central Nervous Systems Tumours (2016) (1). While GS accounts for 2% of all glioblastoma, GCG accounts for less than 1%. GCG can be seen at earlier ages, even in children, compared to conventional glioblastoma multiforme (GBM). Despite its high nuclear grade GCG has been reported to have better prognosis than conventional glioblastoma (2). GCG and GBM have similar clinical presentation and tumor location (2). However, GCG is more circumscribed

than GBM in radiological imaging. GCG is characterized by numerous multinucleated giant cells, fusiform small syncytial cells and prominent reticulin network. The giant cells have angulated nuclei, prominent nucleoli and cytoplasmic inclusion. Also, perivascular accumulation, termed as pseudorosette, atypical mitoses and necrosis may be seen. Giant cells have positive reaction with GFAP and S-100. Ki-67 proliferation index is similar to conventional GBM. GS was first identified by Strobe in 1895. Fiegen reported more extensive histological analyses in 1955. GS is usually located at the cerebral hemispheres like GBM and usually present at 40-60 years of age. Despite rarely,

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Muhittin Emre Altunrende, University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

E-mail: mealtunrende@msn.com ORCID: orcid.org/0000-0003-3345-5821

Received/Geliş Tarihi: 13 December 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 04 January 2019

This study was presented in "the 30th European Congress of Pathology" as an oral presentation.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

it may be seen also in children. GS has biphasic neoplastic differentiation. Glial component of GS resembles ordinary glioblastoma and mesenchymal component usually resembles fibrosarcoma or malignant fibrous histiocytoma, but it may be seen like chondrosarcoma, osteosarcoma, leiomyosarcoma, liposarcoma or rhabdomyosarcoma (3,4). In one case, primitive neuroectodermal tumor-like differentiation was reported (3). While glial component of GS has positive reaction with glial fibrillary acidic protein (GFAP), the mesenchymal component has positive reaction with vimentin. The mesenchymal component was initially considered as malignant transformation of proliferating blood vessels (5). However, recent studies showed that both of them were similar in cytogenetic and molecular evidence and also in monoclonal origin GCG and GS are WHO Grade IV astrocytic tumors. GS has worse prognosis than GCG.

Case

A 48-year-old woman presented with headache, weakness of the left leg and facial asymmetry. On physical examination, the patient was conscious, had right peripheral facial paralysis and muscle strength in the left leg and arm was 2/5. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain showed a cystic, irregular enhancing mass in the anterior subcortical white matter of the right parietal lobe. This mass was shifting to the right (Figure 1). Microscopic examination of this lesion showed cells with large hyperchromatic, multinuclear

or multiloculated nuclei and eosinophilic cytoplasm often showing prominent pleomorphism dispersed in a necrotic background. These cells showed strong reaction with GFAP and Ki-67 proliferation index was 21%. Based on these findings, the diagnosis of GCG was established (Figure 2). After surgery, the patient received radiotherapy. After five months of the initial diagnosis, the patient was back with similar symptoms. Radiological examination showed a lesion measuring approximately 4 cm in diameter in the right frontal lobe and prominent edema around this mass (Figure 3). In histological examination, there were pleomorphic, hyperchromatic glial cells like conventional glioblastoma and spindle cells with hyperchromatic, oval nuclei and eosinophilic cytoplasm arranged in both fascicles and whorl pattern in the neuropil matrix. Glial component showed GFAP and S-100 expression; mesenchymal component showed expression with vimentin and increased reticulin fibers in mesenchymal component (Figure 4). Ki-67 proliferation index was 35%. Based on these findings, we reported it as GS. After another four months, the patient presented with confusion. Radiological examination revealed a 6.5x4 cm mass in the former operation area and multiple lesions in the posterior fossa, temporal lobe and cerebellopontin region. Re-excised specimen was histopathologically compatible with GS.

Written informed consent was obtained from the patient and the next of kin for publication of this case report and accompanying images.

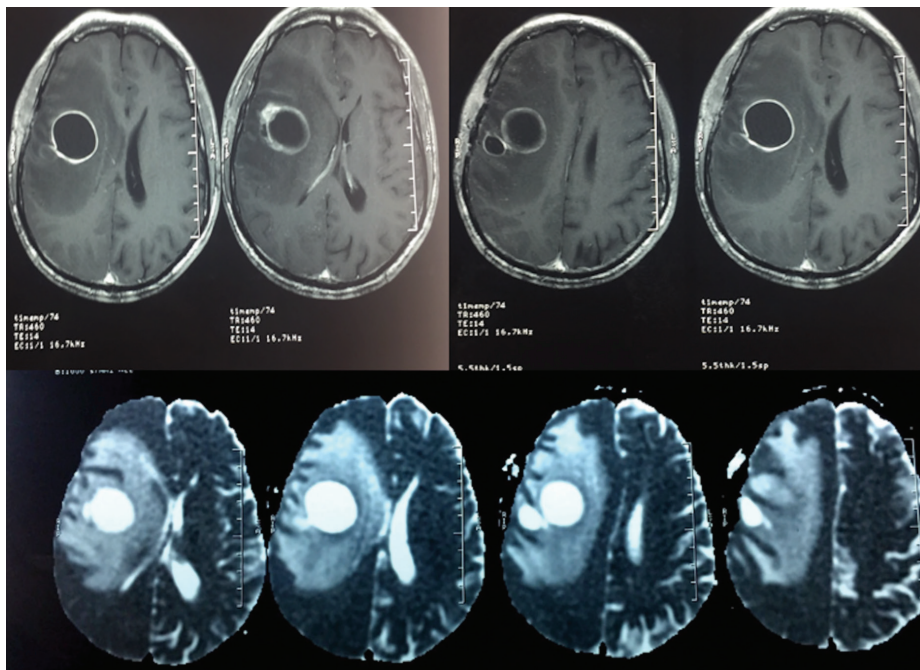


Figure 1. Brain contrast-enhanced MRI showing a mass with irregular enhancement in the right parietal lobe
MRI: Magnetic resonance imaging

Discussion

GCG is a rare variant of all glioblastomas. GCG can also be seen in children despite average age of onset is 44 years. Its male-to-female ratio is 1.6/1. Estimated median survival in patients with GCG is about 4-18

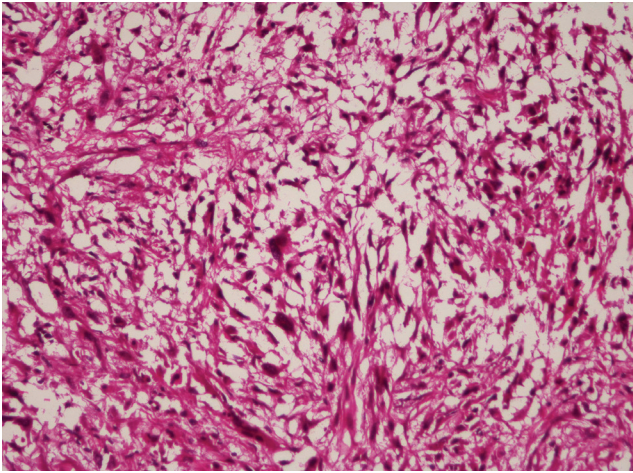


Figure 2. Gliomatous component as glioblastoma (H&E x200)

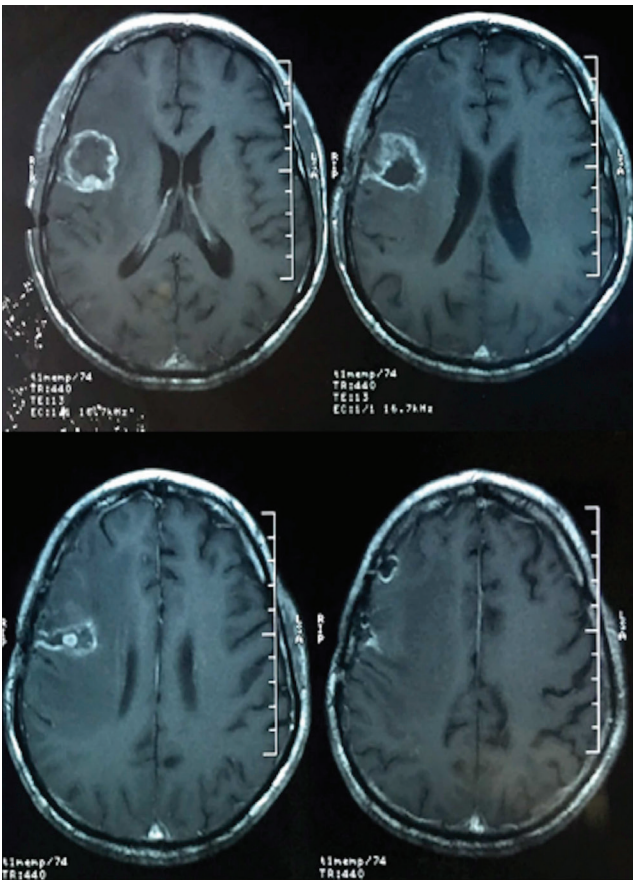


Figure 3. The lesion in the right frontal lobe and prominent edema (Transformation gliosarcoma)

months and is relatively long compared to conventional glioblastoma. Typically, GCG and GS exhibit TP53 and PTEN mutations. While GCG does not show EGFR mutation, glial component of GS infrequently may have EGFR mutation. There is TP53 mutation in both of components of GS. These results suggested that the sarcomatous component of GS is an advanced dedifferentiated glial form with GFAP loss of appendage. Epithelial-mesenchymal transition model in glioblastoma may have an explanatory role in glial-mesenchymal transformation. GCG is a IDH-wild type glioblastoma, whereas IDH1/2 mutation may occur in 5% of cases. GS is frequently located in the cerebral hemispheres, especially temporal lobe, followed by frontal lobe, but posterior fossa, spinal cord, intraventricular area, pineal gland, and pyterigopalatine fossa as extracranial location have also been reported (6). Although GS is generally seen as unifocal mass, there has been one reported case of multifocal GS (7). In our case, multifocal GS was seen on the second recurrence. The most common symptoms are seizure, neurological deficits and headache. Secondary GS is a condition identified in patients with prior glioblastoma treated with radiotherapy or GSs transformed from a low-grade glioma in those who received no treatment (8). The average survival is 6-14.8 months and the longest reported survival is 10 years. Sixty-two cases of secondary glioblastoma have been reported in the literature (9). Fifty-three of these cases were primary glioblastoma in patients who received radiotherapy. One of them was treated only with chemotherapy, one with gamma knife

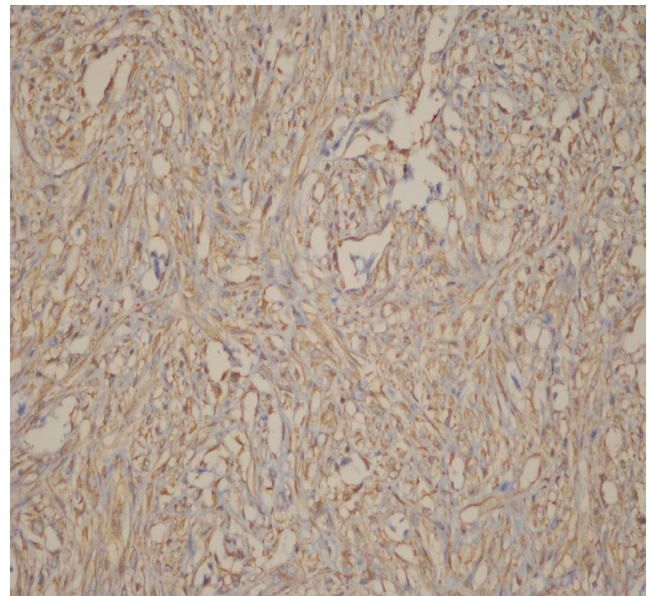


Figure 4. Sarcomatous component shows expression with vimentin (IHC x400)

IHC: Inner hair cell

radiosurgery and the other received no treatment after surgery (10-12).

The first diagnoses of the 62 cases were reported as two anaplastic astrocytomas, two pilocytic astrocytomas, one medulloblastoma, one oligodendroglioma and one vestibular schwannoma. In the majority of the cases, male gender was favored. Mean age of the secondary GSs in the literature was 48.7 years. There is no significant difference between primary and secondary GS in location, radiological imaging and clinical symptoms (12). Only one case of GCG transformation to GS has been reported and it has recurrence time of 27.2 months. In our case, time to recurrence was shorter. Secondary GS has shorter survival time and worse prognosis than primary GS. In recent years the frequency of secondary GS increased (13). The reason for this increase can be aggressive treatment modalities for glioblastomas and longer survival time in patients who receive treatment. GS often metastasizes to the liver and lungs. However, the incidence of metastasis remains constant.

Conclusion

GCG and GS are rare tumors. GSs transforming from low-grade glial tumors and occurring after radiotherapy are thought to develop with different mechanisms. The data in this field is still insufficient. More molecular and genetic analysis should be applied in the future.

Authorship Contributions

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

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

- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous Systems. 4. Edition. International Agency for Research on Cancer (IARC)
- Zhen H, Yang D, Shen J, et al. Primary gliosarcoma with long-survival: report of two cases and review of literature. *Int J Clin EXP Patho* 2014;7:6323-32.
- Yoshida Y, Ide M, Fujimaki H, et al. Gliosarcoma with primitive neuronal, chondroid, osteoid and ependymal elements. *Neuropathology* 2018.
- Sugita Y, Terasaki M, Tanigawa K, et al. Gliosarcomas arising from the pineal gland region: uncommon localization and rare tumors. *Neuropathology* 2016;36:56-63.
- Deb P, Sharma MC, Chander B, Mahapatra AK, Sarkar C. Giant cell glioblastoma multiforme: report of a case with prolonged survival and transformation to gliosarcoma. *Childs Nerv Syst* 2006;22:314-9.
- Mason A, Villavicencio AT, Nelson EW, Forsythe RC, Burneikiene S. Post-treatment gliosarcoma extension into the pterygomaxillary fossa: Literature review and case report. *Cureus* 2016;8:e700.
- Pakos EE, Goussia AC, Zina VP, Pitouli EJ, Tsekeris PG. Multifocal gliosarcoma: a case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2005;74:301-4.
- Kobayashi T, Sakai K, Tada T, et al. Gliosarcoma arising from a fibrillary astrocytoma. *J Clin Neurosci* 2011;18:1251-4.
- Okami N, Kawamata T, Kubo O, Yamane F, Kawamura H, Hori T. Infantile gliosarcoma: a case and a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2002;18:351-5.
- Cheonga J.H, Kim C.H, Kim J.M, Oh Y. Transformation of intracranial anaplastic astrocytoma associated with neurofibromatosis type I into gliosarcoma: Case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:701-6.
- Malde R, Jalali R, Muzumdar D, Shet T, Kurkure P. Gliosarcoma occurring 8 years after treatment for a medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 2004;20:243-6.
- Yasuda T, Nitta M, Komori T, et al. Gliosarcoma arising from oligodendroglioma, IDH mutant and 1p/19q codeleted. *Neuropathology* 2018;38:41-6.
- Cachia D, Kamiya-Matsuoka C, Mandel JJ, et al. Primary and secondary gliosarcomas: clinical, molecular and survival characteristics. *J Neurooncol* 2015;125:401-10.



Heterotaxy Polysplenia Syndrome Causing Intermittent Vomiting Due to Malrotation of the Duodenum in an Adult

Yetişkin Bir Hastada Duodenumun Malrotasyonuna Bağlı İntermitan Kusmaya Neden Olan Heterotaksi Polispleni Sendromu

© Tuba Selçuk Can, © Behice Kaniye Yılmaz, © Yıldray Savaş

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey

Abstract

Heterotaxy syndrome (situs ambiguus) is a rare condition in which the internal organs are abnormally arranged in the chest and abdomen. It occurs from an early embryological developmental disturbance with most cases being sporadic. In this report, we present a case of a 43-year-old female with heterotaxy syndrome who had anomalous right renal artery of high origin and preduodenal portal vein, anomalous orientation of the third portion of the duodenum causing intermittent symptoms and abnormal localization of intestinal and colonic segments. To the best of our knowledge, this the first report of association of these anomalies with heterotaxy syndrome.

Keywords: Heterotaxy, polysplenia, situs ambiguus

Öz

Heterotaksi sendromu (situs ambiguus), iç organların abdomen ve göğüs içerisinde anormal yerleşimi ile ilgili bir bozukluktur. Embriyonel dönemin erken gelişimsel bozukluğuna bağlı olup çoğu olgu sporadik olarak oluşur. Bu yazıda heterotaksi ile birlikte anormal yüksek orjinli sağ renal arter, preduodenal portal ven, intermitan semptomlara neden olan duodenumun üçüncü kısmının anormal oryantasyonu, intestinal ve kolonik segmentlerin anormal lokalizasyonu olan 43 yaşında bir kadın hastayı sunduk. Bilgilerimize göre, olgu heterotaksi sendromunda tanımlanan anomalilerin birlikteliğini gösteren ilk olgudur.

Anahtar Sözcükler: Heterotaksi, polispleni, situs ambiguus

Introduction

Heterotaxy is a rare condition in which the internal thoraco-abdominal organs and vascular structures show abnormal arrangement in the left-right axis of the body (1). As being the part of heterotaxy syndrome, polysplenia refers to presence multiple splenules without a parent spleen (2). The reported incidence of polysplenia is 1 per 250,000 live births (3). Embryologically the pancreatic bud and uncinat process arise from the ventral pancreatic bud whereas the dorsal pancreatic bud gives rise to the anterior head, body and tail. As the dorsal pancreas and spleen develop from the dorsal mesogastrum, coexisting anomalies of these structures can be expected (4). Although the precise etiology is not known, any

pathology causing faulty formation of the portal vein from the vitelline veins leads to vascular anomalies such as preduodenal portal vein (PDPV) (5). We report a case of polyplenia syndrome with anomalous right renal artery of high origin, PDPV, anomalous orientation of the third portion of the duodenum causing intermittent symptoms and abnormal localization of intestinal and colonic segments with heterotaxy syndrome.

Case

A 43-year-old female with a 2-year history of intermittent epigastric pain and vomiting was referred to our clinic for the evaluation of suspected extrinsic compression of the second part of the duodenum detected on a gastroscopy procedure.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Behice Kaniye Yılmaz, University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Turkey
E-mail: behiceyilmaz@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-6842-3323

Received/Geliş Tarihi: 30 July 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 19 January 2019

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

She underwent a contrast-enhanced abdominal computed tomography (CT) which revealed several tiny accessory spleens in the left hypochondrium, PDPV, and a near-midline gallbladder (Figure 1,2). The head of the pancreas was visualized with the absence of the body and tail (short pancreas) (Figure 3). The right renal artery was originating from the abdominal aorta at the same level with superior mesenteric artery (Figure 4) and a hypoplastic hepatic artery was present. There was

azygous continuation of the inferior vena cava (IVC) and median arcuate ligament compressing the celiac artery (Figure 5,6). The portal vein was running anteriorly to the duodenum, but the third portion of the duodenum was not crossing the midline; it was turning anteriorly over the second portion of the duodenum causing compression of the second part with continuation of small intestines on the right side whereas the colonic segments were detected on the left side (Figure 2,7).

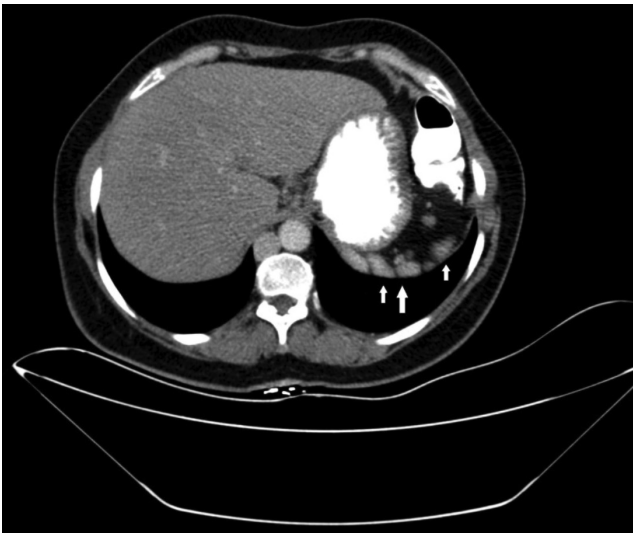


Figure 1. Several tiny accessory spleens in the left hypochondrium (white arrows) are seen on an abdominal contrast-enhanced CT image

CT: Computed tomography

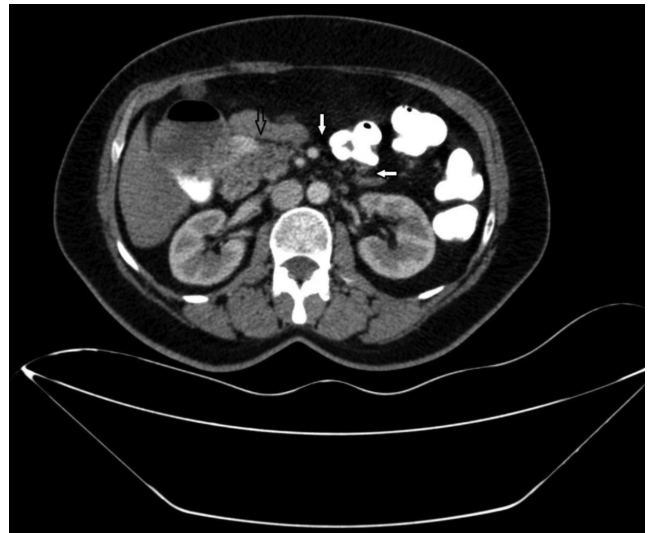


Figure 3. Axial images of abdominal contrast-enhanced CT showing short pancreas without body and tail
CT: Computed tomography

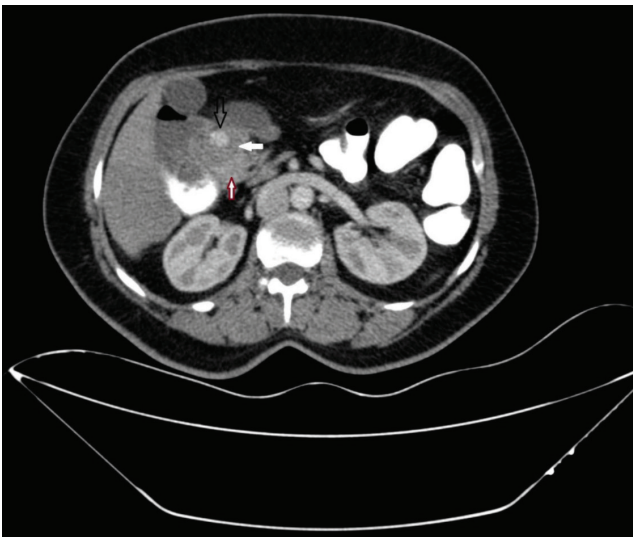


Figure 2. Contrast-enhanced CT of the abdomen shows a PDPV (black open arrow). Also, third portion of the duodenum (white solid arrow) is seen turning anteriorly over the second portion (red-lined arrow) instead of crossing the midline and causing compression of the second portion

CT: Computed tomography, PDPV: Preduodenal portal vein



Figure 4. Abdominal contrast-enhanced CT showing right renal artery (black open arrow) originating from the abdominal aorta at the same level with superior mesenteric artery (solid white arrow)

CT: Computed tomography

Discussion

Heterotaxy syndrome or situs ambiguus is a disturbance in the usual left and right distribution of the thoracic and abdominal organs which does not entirely correspond to the situs solitus (normal symmetrical arrangement) or situs inversus (reversal or mirror-image of the normal arrangement). Rose et al. (6) reported that the incidence of situs ambiguus was one per 40,000 live births. Heterotaxy syndrome is classified into polysplenia (left isomerism, bilateral left sidedness) and asplenia (right isomerism) syndrome. There is a broad spectrum



Figure 5. Azygos continuation of the IVC in the retrocrural area is seen on an abdominal contrast-enhanced CT image
IVC: Inferior vena cava, CT: Computed tomography

of anomalies in asplenia and polysplenia. Classical left isomerism (polysplenia) is described frequently with bilateral bilobed lungs with hyperarterial bronchi and bilateral left atria in addition to the presence of multiple spleens/splenules while right isomerism (asplenia) is characterized by bilateral right atria, bilateral trilobed lungs, bilateral epiarterial bronchi and absence of spleen (7). Polysplenia is associated with cardiac anomalies which are less common in asplenia. Only 5-10% of patients with polysplenia syndrome reach adulthood without symptoms (8).

The spleen is considered to play an important role in normal development and lateralization of visceral organs. Embryologically spleen develops in the dorsal mesogastrum which also gives rise to dorsal pancreas (4). Thus, it is not surprising that any anomalies causing polysplenia may also cause developmental anomalies of the dorsal pancreas. Since it is asymptomatic mostly, polysplenia is often diagnosed incidentally on various other examinations and patients usually present with symptoms related to other coexisting pathologies (9). The present patient had polysplenia with various tiny accessory spleens 1-2 cm in diameter and complete agenesis of the dorsal pancreas presenting with absence of body and tail portions. Short pancreas forms because of developmental failure of the body and the tail and of the pancreas during the development stage of the pancreas (10).

Azygos continuation of IVC, which is a well-known vascular anomaly, was present in our case. Presence of azygos continuation of IVC was seen in 92 of 142 (65%) patients with polysplenia in a large-scale review (7).

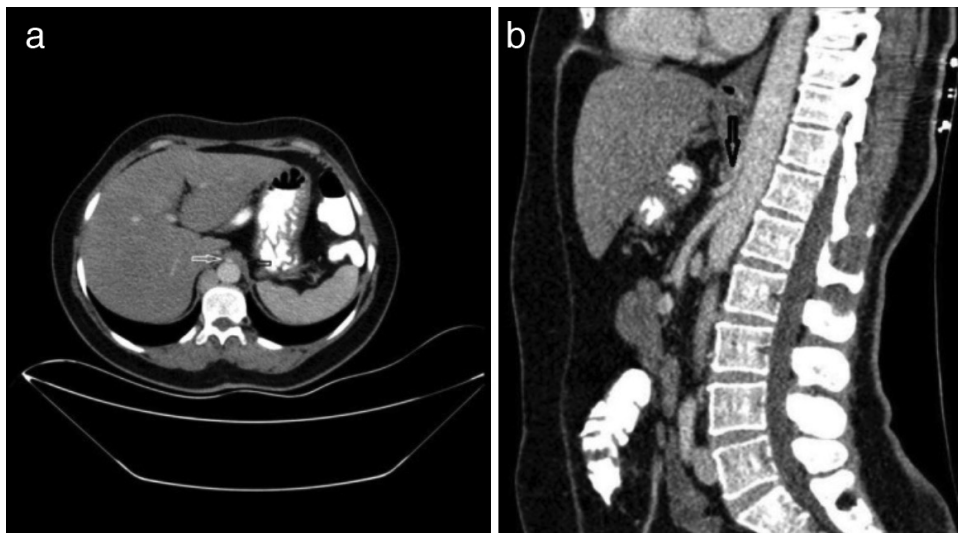


Figure 6a, b. Axial (a) and sagittal (b) images of contrast-enhanced CT of the abdomen shows median arcuate ligament compressing the celiac artery
CT: Computed tomography

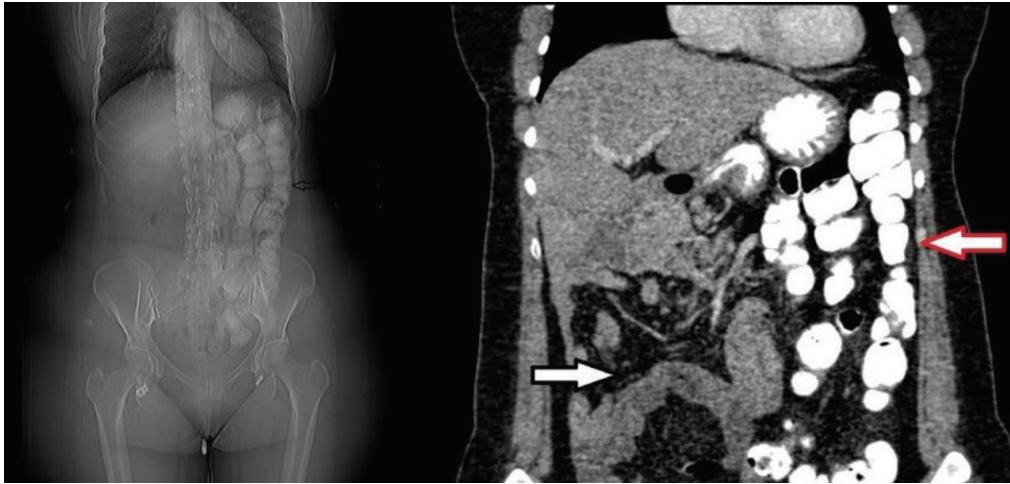


Figure 7. CT scanogram (left) and axial contrast-enhanced CT (right) images showing contrast enhanced colon segments on the left side of the abdomen and non-enhanced intestinal segments on the right side of the abdomen
CT: Computed tomography

A PDPV was detected in our patient on CT examination which is another common anomaly reported in the literature (11-13). PDPV first described by Knight in 1921, is a portal vein running anteriorly to the duodenum and head of pancreas. It might be associated with mechanical obstruction of the duodenum and related symptoms or might interfere with pancreatic development that gain importance during pancreaticobiliary operations (10,14).

In our case, the symptoms were not related to duodenal obstruction by a PDPV, but were due to intermittent obstruction of the second part of the duodenum by the third portion which abnormally turned anteriorly over the second portion.

In addition to vascular anomalies, such as azygos continuation of the IVC and PDPV, there existed an anomalous right renal artery of high origin from the abdominal aorta at the same level with the superior mesenteric artery, a median arcuate ligament compressing the celiac artery and a small caliber hypoplastic hepatic artery in our patient which were not reported previously in relation with heterotaxy and polysplenia syndromes with these combinations.

As mentioned, and studied before, malrotation of the gut is a part of spectrum of findings of heterotaxy syndromes (10). In our present case, in addition to malposition of the third part of the duodenum over second portion which was the cause of symptoms, small intestines were lying on the right side whereas the colonic segments were on the left side.

Whereas polysplenia syndrome usually remains asymptomatic, PDPV may present with obstructive symptoms, thus, the preferred treatment is duodeno-

duodenostomy (15). Surgery was not performed in our patient since her symptoms were intermittent and were not due to mechanical obstruction of PDPV itself.

Conclusion

Polysplenia syndrome was considered to be a rare congenital anomaly, but by the advent of non-invasive imaging techniques, their incidence appeared to be increased. Radiologist should be alert about possible co-existing pathologies. Recognition of these anomalies is important in case of a need for surgery in order to prevent vascular damage or in gaining access to the target organ.

Authorship Contributions

Concept: T.S.C., B.K.Y. Design: T.S.C., B.K.Y., Y.S. Data Collection or Processing: T.S.C., B.K.Y. Analysis or Interpretation: T.S.C., B.K.Y., Y.S. Literature Search: T.S.C., B.K.Y. Writing: T.S.C., B.K.Y.

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. Kim SJ. Heterotaxy syndrome. *Korean Circ J* 2011;41:227-32.
2. Abut E, Akkaya L, Uysal U, et al. Selective spleen scintigraphy in the diagnosis of polysplenia syndrome. *Br J Radiol* 2004;77:698-700.
3. Low JP, Williams D, Chaganti JR. Polysplenia syndrome with agenesis of the dorsal pancreas and preduodenal portal vein presenting with obstructive jaundice—a case report and literature review. *Br J Radiol* 2011;84:e217-20.

4. Maier M, Wiesner W, Mengiardi B. Annular pancreas and agenesis of the dorsal pancreas in a patient with polysplenia syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W150-3.
5. Baglaj M, Gerus S. Preduodenal portal vein, malrotation, and high jejunal atresia: a case report. *J Pediatr Surg* 2012;47:e27-30.
6. Rose V, Izukawa T, Moes CA. Syndromes of asplenia and polysplenia. A review of cardiac and non-cardiac malformations in 60 cases with special reference to diagnosis and prognosis. *Br Heart J* 1975;37:840-52.
7. Peoples WM, Moller JH, Edwards JE. Polysplenia: a review of 146 cases. *Pediatr Cardiol* 1983;4:129-37.
8. Winer-Muram HT, Tonkin IL. The spectrum of heterotaxic syndromes. *Radiol Clin North Am* 1989;27:1147-70.
9. Plata-Muñoz JJ, Hernández-Ramírez D, Anthón FJ, Podgaetz E, Avila-Flores F, Chan C. Polysplenia syndrome in the adult patient. Case report with review of the literature. *Ann Hepatol* 2004;3:114-7.
10. Sal E, Ustyol L, Bektas MB, et al. Polysplenia with Dextrocardia and Absence of The Vena Cava Inferior: A Case Report. *Firat Tip Dergisi* 2012;17:50-2.
11. Gayer G, Apter S, Jonas T, et al. Polysplenia syndrome detected in adulthood: report of eight cases and review of the literature. *Abdom Imaging* 1999;24:178-84.
12. Tsuda Y, Nishimura K, Kawakami S, Kimura I, Nakano Y, Konishi J. Preduodenal portal vein and anomalous continuation of inferior vena cava: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:585-8.
13. Ito K, Matsunaga N, Mitchell DG, et al. Imaging of congenital abnormalities of the portal venous system. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:233-7.
14. Semb BK, Halvorsen JF. Repair of preduodenal portal vein injury occurring during biliary surgery. *Acta Chir Scand* 1973;139:312-3.
15. Grosfeld JL, Rescorla FJ. Duodenal atresia and stenosis: reassessment of treatment and outcome based on antenatal diagnosis, pathologic variance, and long-term follow-up. *World J Surg* 1993;17:301-9.



Travma Sonrası Derialtı Hematomla Prezente Olan Soliter Kalvarial Nörofibroma

Scalp Neurofibroma Presenting with Hematoma After Trauma

Şevki Gök, Selçuk Göçmen*, Tolga Şentürk**

Kurtköy Ersoy Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Anadolu Sağlık John Hopkins Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Medical Park Silivri Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nörofibromatozis (NF) tip 1 herediter, otozomal dominant geçiş gösteren nörokütanöz bir sendromdur. Vücutta yaygın nörofibromlar, derite pigmentasyon artışı (cafe-au-lait lekeleri) ve sıklıkla santral sinir sistemi tümörleri eşlik etmektedir. Nörofibromlar sinir kılıfı kökenli tümörlerdir, Schwann hücrelerinden, perinöral hücrelerden ve fibroblastlardan köken almaktadır. Saçlı deri NF'nin nadir bir bulgusudur. Diffüz nörofibrom, nörofibromun bir formu olup belirgin dermal ve subkütan kalınlaşma göstermektedir. Çoğu yetişkinlerin baş, boyun ve gövde kısmında lokalize olmaktadır. NF veya phakomatozis olmadan skalp yerleşimli nörofibrom nadiren kalvarial defekt oluşturmaktadır. Biz bu makalemizde, kafa travma sonrası kanamış saçlı deri nörofibromuyla ortaya çıkan NF tip 1 saptanan bir olgu sunduk. Saçlı deride nörofibromu olan NF tip 1 olgularında gross total cerrahi önemlidir. Özellikle büyük lezyonlarda, kafa travması sonrası lezyon içinde kanama olabilmektedir. Bu hastaların mutlaka bilgisayarlı beyin tomografisi ve manyetik rezonans görüntülemeleri ameliyat öncesinde yapılmalıdır. Kemikte destrüksiyon varsa, cerrahi planlanmada kraniyoplasti düşünülmelidir. Postoperatif dönemde, malign dönüşüm ve nüks açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Hematom, travma, nörofibromatozis, nörofibrom, cafe-au-lait lekesi, lisch nodülü

Abstract

Neurofibromatosis (NF) type 1 is a hereditary, autosomal dominant neurocutaneous syndrome often accompanied by diffuse neurofibromas in the body, increased skin pigmentation (cafe-au-lait spots) and central nervous system tumors. Neurofibromas are tumors of nerve sheath origin, composed of Schwann cells, perineural cells and fibroblasts. Neurofibromas of the scalp are rare findings of NF. Being a form of neurofibroma, diffuse neurofibroma shows marked dermal and subcutaneous thickening. In most adults, it is localized in the head, neck and body. A neurofibroma located in the scalp without NF or phakomatoses rarely generates a calvarial defect. In this report, we present a case of NF type 1 diagnosed after a bleeding scalp neurofibroma due to a head trauma. Gross total surgery is important in NF type 1 cases with a neurofibroma on the scalp. Especially in large lesions, a hemorrhage may occur within the lesion after head trauma. In these patients, computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain should absolutely be performed before surgery. If the bone is destructed, cranioplasty should be considered in surgical planning. In the postoperative period, close follow-up for malignant transformation and recurrence is needed.

Keywords: Hematoma, trauma, neurofibromatosis, neurofibroma, cafe-au-lait spots, lisch nodule

Giriş

Nörofibromatozis (NF) tip 1 herediter, otozomal dominant geçiş gösteren nörokütanöz bir sendromdur. Vücutta yaygın nörofibromlar, derite pigmentasyon artışı (cafe-au-lait lekeleri) ve sıklıkla SSS tümörleri eşlik etmektedir (1). Nörofibromlar sinir kılıfı kökenli tümörlerdir,

Schwann hücrelerinden, perinöral hücrelerden ve fibroblastlardan köken almaktadır. Çoğu yetişkinlerin baş, boyun ve gövde kısmında lokalize olmaktadır. NF veya fakomatozis olmadan skalp yerleşimli nörofibrom nadir kalvarial defekt oluşturmaktadır (2). Biz bu makalemizde, kafa travma sonrası kanamış saçlı deri nörofibromuyla ortaya çıkan NF tip 1 saptanan bir olgu sunduk.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şevki Gök, Kurtköy Ersoy Hastanesi, Beyin Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: drsevkigk@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9361-8787

Geliş Tarihi/Received: 04 Şubat 2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07 Şubat 2019

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Olgu

Yirmi dokuz yaşında erkek hasta merdivenlerden düşme sonucu kafa travması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan genel muayenesinde başının sol temporal bölgesinde 8x10 cm boyutlarında ekspanse olmuş şişlik saptandı (Resim 1a). Hikayesinde, hasta bu şişliğinin 7-8 yıldır olduğunu, düştükten sonra büyüdüğünü ifade etti. Nörolojik muayenesinde vücutta ve ekstremitelerde yaygın cafe-au-lait lekeleri ve lisch nodülleri görüldü (Resim 1b). Yapılan göz muayenesinde patoloji saptanmadı. Diğer laboratuvar değerleri normal sınırlardaydı. Hastanın bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) sol temporal bölgede hiperdens lezyon izlendi (Resim 2a). Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) sol frontotemporo-parietalde skalpte, mastikator boşluğuna ve sol orbita superioruna uzanım gösteren T1-ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2-ağırlıklı sekanslarda hafif hiperintens, yoğun kontrastlanan kitle izlendi (Resim 2b).

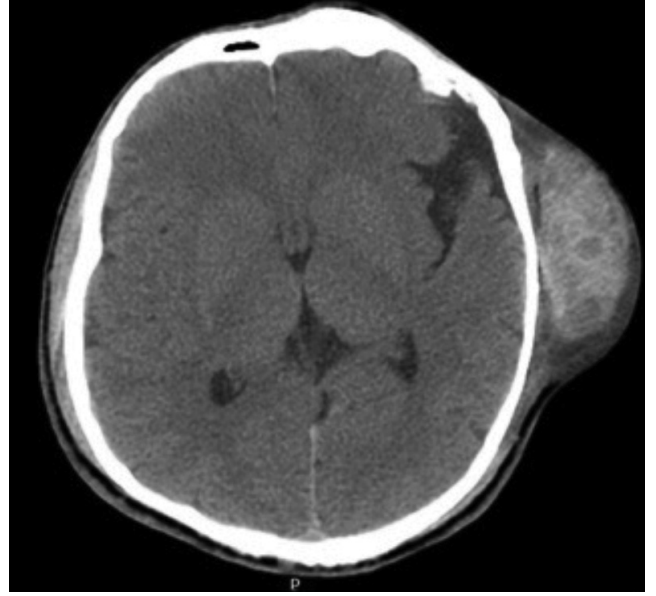


Resim 1a. Sol temporal bölgesinde 8x10 cm boyutlarında ekspanse olmuş şişlik

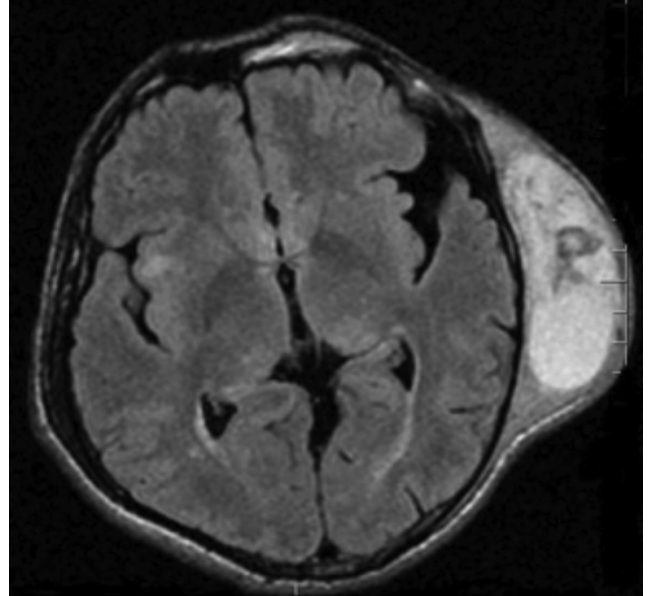


Resim 1b. Sol kolda yaygın cafe-au-lait lekeleri ve lisch nodülü

Lezyonun santralinde yaklaşık 86x34 mm boyutlarında T2-gradient eko sekansında hematom ile uyumlu oluşum görüldü. Hasta operasyona alınarak kitle subgaleal olarak gross total eksize edildi. Lezyon deri altı, subgaleal doku ve temporal adaleye invaziv idi. Temporal kemikte destrüksiyon yapmamıştı. Tümörle birlikte ortasındaki organize hematom boşaltıldı (Resim 3a). Postoperatif

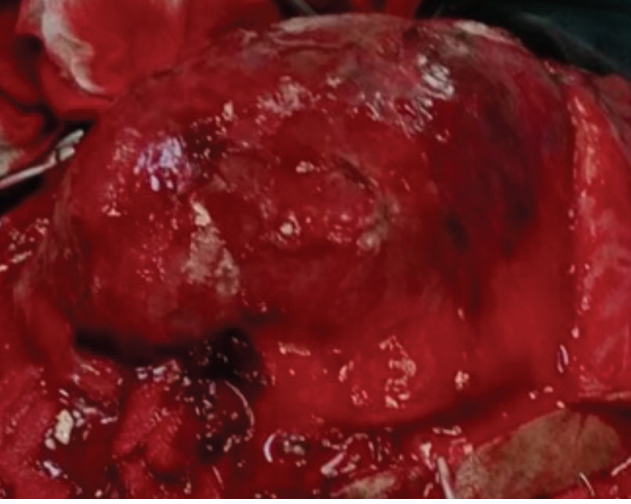


Resim 2a. BBT'de sol temporal bölgede hiperdens lezyon
BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

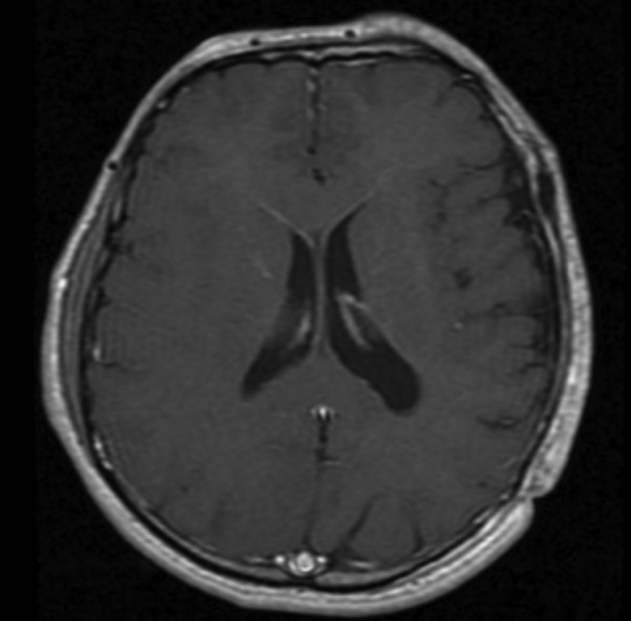


Resim 2b. MRG'de sol frontotemporo-parietalde skalpte, mastikator boşluğuna ve sol orbita superioruna uzanım gösteren T1-ağırlıklı sekanslarda hipointens yoğun kontrastlanan kitle
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

dönemde çekilen MRG'de tümörün total olarak çıkarıldığı görüldü (Resim 3b). Histopatolojik inceleme sonucunda iğsi sitoplazmalı ve serpentine nükleuslu hücrelerin oluşturduğu kanamalı lezyon izlendi. Vasküler yapılardan zengin, gevşek miksoid bir stroma içerisinde seyrek mononükleer enflamatuvar hücre infiltrasyonları görüldü. Arada yoğun fibriller zeminde birbirinden itilmiş iğsi hücre toplulukları (Wagner meissner body) görüldü (Resim 4a, b). Nörofibroma olarak raporlanan hastanın 2 yıllık takibinde herhangi bir nüks ve rezidü izlenmedi.



Resim 3a. Preop sol temporal durayı geren, yer yer nekroze, kanamalı lezyon

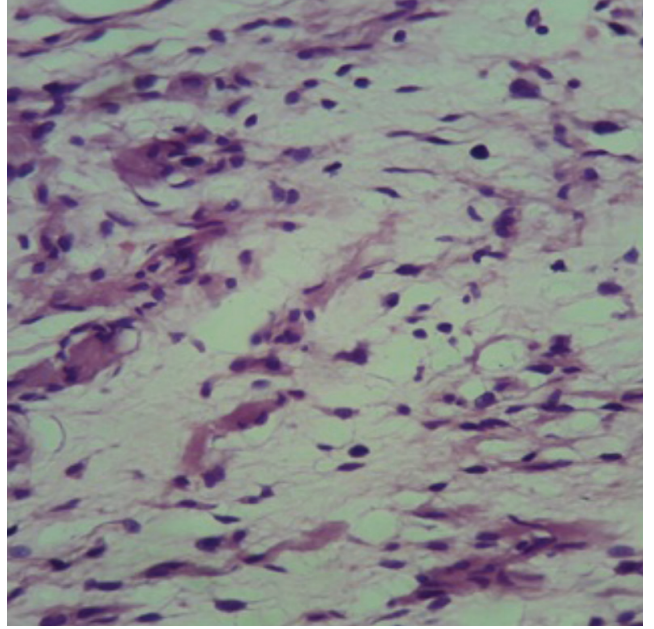


Resim 3b. Postop çekilen MRG'de T1 lezitlede tümörün total olarak çıkarıldığı görülmektedir

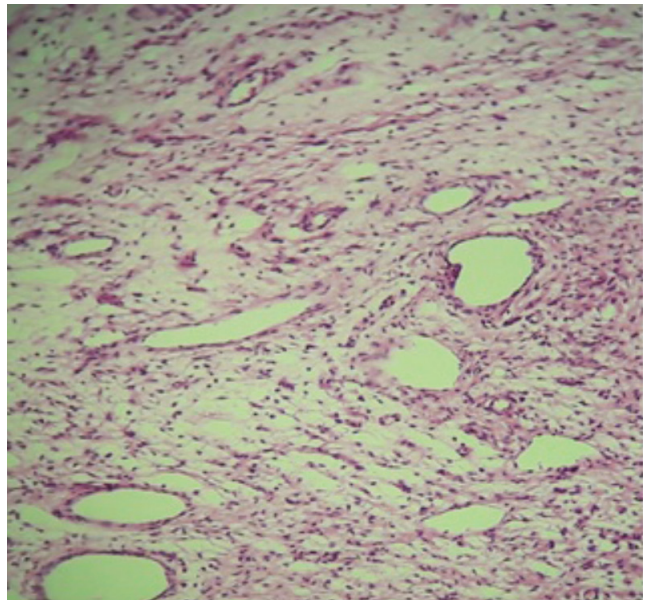
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tartışma

Saçlı deride lipom, fibrom, nörofibrom ve miyojenik tümörler kitlesel lezyon yaparlar. Saçlı deri nörofibromları, NF'nin nadir bir bulgusudur (3). Diffüz nörofibrom, nörofibromun bir formu olup belirgin dermal ve subkutan kalınlaşma göstermektedir. Saçlı deride soliter



Resim 4a. İğsi sitoplazmalı ve serpentine nükleuslu hücrelerin oluşturduğu kanamalı lezyon, vasküler yapılardan zengin, gevşek miksoid bir stroma içerisinde seyrek mononükleer enflamatuvar hücre infiltrasyonları



Resim 4b. Arada yoğun fibriller zeminde birbirinden itilmiş iğsi hücre toplulukları (Wagner meissner body) görülmektedir

nörofibroma, NF'yi olmayanlarda nadir görülür, bununla ilgili literatürlerde birkaç tane olgu bildirilmiştir (2,4). Bu bildirilen olgular yetişkin olup, tümörlerin büyüme oranları da yavaştır. Saçlı deride nörofibrom en sık oksipital bölgede görülmektedir. Saçlı deride kalınlaşma ve pigmentasyon artışı ile göstermektedir. Hastamızda temporal bölgedeki şişlik zaman içinde yavaş yavaş büyümüş (7-8 yıl) ve travma sonrasında hematoma ile birlikte şikayeti belirginleşmiştir.

Kalvariyal kemik defektleri altta yatan pleksiform nörofibroma ve meningiomanın kemik rezorbsiyonuna bağlanabilir (5,6). Bu tip kafatası defektlerinin gelişiminde patoloji net değildir. Bizim olgumuzda kemik dış tabulasına invaze ama destrüksiyon yapmamıştı. Bu tip kafatası defektlerinin yönetimi ile ilgili olarak NF-1 olgularında tedavi protokolü bulunmamaktadır. Kemik defektli olgularda metil akrilik ile sonrası, kraniyoplasti nüksü olduğunu bazı yazarlar bildirmiştir (7,8). Mevcut literatürlerde, kraniyoplastinin zamanlaması net değildir. İsmail ve ark. (7) yaptıkları çalışmada tümörün çıkarılması ve kraniyoplasti işleminin tek seferde yapılmasını önermişlerdir. Böylece hasta, kemik defekti nedeni ile kozmetik açıdan sıkıntı yaşamayacağı ve ikinci seans cerrahiye gerek kalmayacağını bildirmişlerdir.

Saçlı deride görülen nörofibromlarda en önemli sorun malign dönüşüm ve gelişebilecek gross kanamalardır (6). Olgumuz travma sonrası kanama ile prezente olmuştu, literatüre baktığımızda komplikasyon hariç travma ile prezente olan olgu görmedik. Tanıda Kontrastlı BBT ve MRG önemlidir. Klinik teşhis bu görüntüleme yöntemleri ile doğrulanamayabilir, histopatolojik tanı gerekebilmektedir (7). Tedavide gross total eksizyon hem rekürensisi hem de malignite gelişimini engellemektedir. Ayırıcı tanıda lipom, fibrom, nörofibrom ve miyojenik tümörler düşünülmelidir (9).

Sonuç

Saçlı deride nörofibromu olan NF tip 1 olgularında gross total cerrahi önemlidir. Özellikle büyük lezyonlarda, kafa travması sonrası lezyon içinde kanama olabilmektedir.

Bu hastaların mutlaka BBT ve MRG'leri ameliyat öncesinde yapılmalıdır. Kemikte destrüksiyon varsa, cerrahi planlanmada kraniyoplasti düşünülmelidir. Postoperatif dönemde, malign dönüşüm ve nüks açısından hastalar yakın takip edilmelidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.G., S.G. Dizayn: Ş.G. Veri Toplama veya İşleme: Ş.G., T.Ş. Analiz veya Yorumlama: Ş.G., S.G. Literatür Arama: Ş.G. Yazan: Ş.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Claus EB, Persing JA. Scalp tumors. Youman's neurological surgery. Philadelphia:Saunders;2004.1409-18.
2. Garcia-Uria J, Sola RG, Carrillo R, Bravo G. Epicranial plexiform neurofibroma. Surg Neurol 1979;390-2.
3. Kumar S, Chaurasia P, Singh D, Batra VV, Aher R. Solitary giant diffuse neurofibroma of the scalp with calvarial defect. Asian J Neurosurg 2017;12:263-5.
4. Ohaegbulam S. Congenital plexiform neurofibroma of the occipital scalp. J Neurosurg 1977;245-7.
5. Chirag S, Sudheesh R, Bhagvatula ID, Rajeev S. Calvarial defects in the region of the lambdoid suture in neurofibromatosis type-1 patients. J Pediatr Neurosci 2015;10:22-4.
6. Reeves JE. Neurofibromatosis of the scalp. Ariz Med 1969;658-9.
7. İsmail NJ, Shehu BB, Lasseini A, et al. Solitary giant neurofibroma of scalp with calvarial defect. J Surg Tech 2010;2:24-6.
8. Mislow JM, Proctor MR, McNeely PD, et al. Calvarial defects associated with neurofibromatosis type I: J Neurosurg 2007;484-9.
9. Natsuki S, Satoshi T, Chihiro A. et al. Solitary Epicranial Neurofibroma with Neurofibromatosis Type 1-Related Germline Mutation. Neurol Med Chir 2014;310-3.



Failure of Constrained Total Hip Arthroplasty with Intact Reinforcement Ring

Koruyucu Halkası Sağlamken Çıkık Gelişen Kısıtlayıcı Total Kalça Protezi Olgusu

Doğan Atlıhan, Fatih Günaydın*

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, İstanbul, Turkey

*Beytepe Murat Erdi Eker State Hospital, Clinic of Orthopedics and Traumatology, Ankara, Turkey

Abstract

One of the most common complications after total hip arthroplasty (THA) is dislocation. To avoid this unpleasant complication, we use constrained systems especially in patients at high risk of dislocation. We report two cases of failure of constrained hip system with intact reinforcement ring. We used Trilogy® revision cup in both patients. One of the patients refused surgery. Other patient underwent surgery and we observed abrasion of constrained liner because of impingement. Malrotation of the constrained liner appears to cause impingement. When using constrained liners, caution should be exercised against the risk of impingement. Proper assessment of the constrained liner is mandatory. Otherwise, abrasion of the liner is not a surprise. Instructions of the manufacturer should be followed. The fact that such a small misplacement has such great consequences can also be accepted as a disadvantage of the product. It may be difficult to determine the proper rotation of the polyethylene liner during surgery. Therefore, it would be appropriate to have a wider range of correct polyethylene placement angles.

Keywords: Hip, prosthesis, dislocation, constrained

Öz

Kalça çıkığı total kalça protezi (TKP) sonrası görülen en sık komplikasyonlardan biridir. Bu istenmeyen komplikasyonlarla karşılaşmamak için çıkık riskinin artmış olduğu hastalarda sıklıkla kısıtlayıcı sistemler kullanılmaktadır. Kısıtlayıcı sistem ile TKP yapılan ve sonrasında koruyucu halkası sağlam olduğu halde kalça çıkığı gelişen iki hasta olgu sunumu olarak paylaşıldı. Hastalardan bir tanesi revizyon ameliyatını kabul etmedi, diğeri ise kliniğimizde opere edildi. Opere edilen hastada kısıtlayıcı liner malrotasyonuna bağlı sıkışma ve liner aşınması gözlemlendi. Kısıtlayıcı linerin uygun yerleştirilmesi bu ameliyatlarda hayati öneme sahip, aksi takdirde liner aşınması ve kalça çıkığı ile karşılaşılabilir. İmplant üreticisinin yönergelerine uymak gereklidir. Ancak bu kadar küçük bir yerleştirme hatasının bu kadar büyük sonuçları olması implantın bir dezavantajı olarak görülebilir. Zira ameliyat sırasında uygun polietilen liner rotasyonunu belirlemek oldukça zor olabilir. Bu yüzden doğru yerleşim açısının daha geniş bir aralıkta olması uygun olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Kalça, protez, çıkık, kısıtlayıcı

Introduction

One of the most common complications after total hip arthroplasty (THA) is dislocation. The dislocation rate after primary THA has been reported to be 1-7% (1,2). Dislocation after revision hip arthroplasty has been reported in up to 30% of patients (1-3). The constrained liners are indicated as a component of a total hip prosthesis in primary or revision THA for patients who are at high risk for hip dislocation and all other options have been considered. We report two cases of failure of

constrained hip system with intact reinforcement ring. We used Trilogy® cup (Zimmer, USA) in both patients. Dislocation rates with this type of acetabular component have been reported to be 9-33% in different series (4,5). Dislocation of constrained hip with intact reinforcement ring is a rare condition. A few published reports of this kind of dislocations exist but we were unable to find any other published reports about Trilogy® constrained cup failure with intact reinforcement ring.

Case Reports

Case 1

A 72-year-old female patient underwent THA in 2010. One year later, she underwent two-stage revision surgery because of infection. In 2014, she presented to our clinic with infected total hip prosthesis and treated with two-stage revision surgery again. In late 2015 she was admitted with periprosthetic distal femur intraarticular fracture. She underwent total femur prosthesis and constrained hip arthroplasty. Five months later, she presented with dislocated hip with intact reinforcement ring (Figure 1).

At revision surgery, the retaining fingers of the polyethylene liner were found at the 2-8 o'clock position and the inferior finger was disrupted because of impingement of the femoral head (Figure 2). New constrained liner was adapted to 1-7 o'clock position which is suggested by the manufacturer.

Case 2

A 79-year-old female patient underwent THA in 2011. Two years later, the acetabular component was revised because of multiple dislocations. In 2015, she applied to our clinic because of hip dislocation with failure of constrained liners. The reinforcement ring was disrupted. Total revision surgery was performed with Trilogy® constrained acetabular liner (Zimmer, USA). Two months later, she presented to our outpatient clinic with the complaint of hip pain. Dislocation of the hip without any disruption of the reinforcement ring was determined on

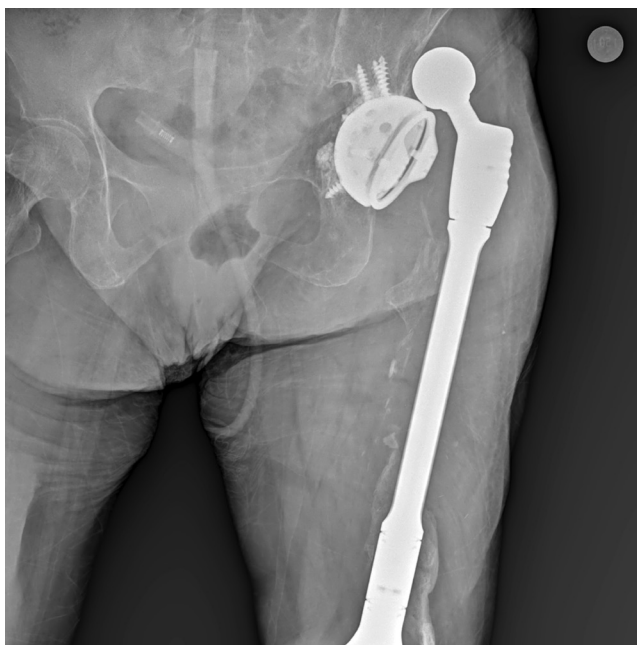


Figure 1. Antero-posterior view of the pelvis showing dislocation of the left hip prosthesis with intact reinforcement ring

X-rays (Figure 3). We offered revision surgery, but patient preferred to be treated in another clinic

Discussion

The first case is a patient who was hospitalized for five months because of infection and multiple surgeries. After elimination of infection, revision surgery was performed and the patient returned daily life. The constrained acetabular liner was the source of confidence about stability of the hip. However, unexpectedly, the patient presented with dislocation. There is a risk of dislocation even if the constrained liner is correctly placed. Thoms and Marwin (6) reported a patient with two dislocations of a tripolar constrained acetabular liner caused by impingement. Tufescu and Dust (7) reported two cases of failed constrained THA caused by skirted femoral stem. In our case, we observed impingement because of constrained liner malrotation. The inferior finger of the constrained liner was disrupted. The liner was at the 2-8 o'clock position. A new liner was placed at the 1-7 o'clock position and we gained more range of motion without impingement.

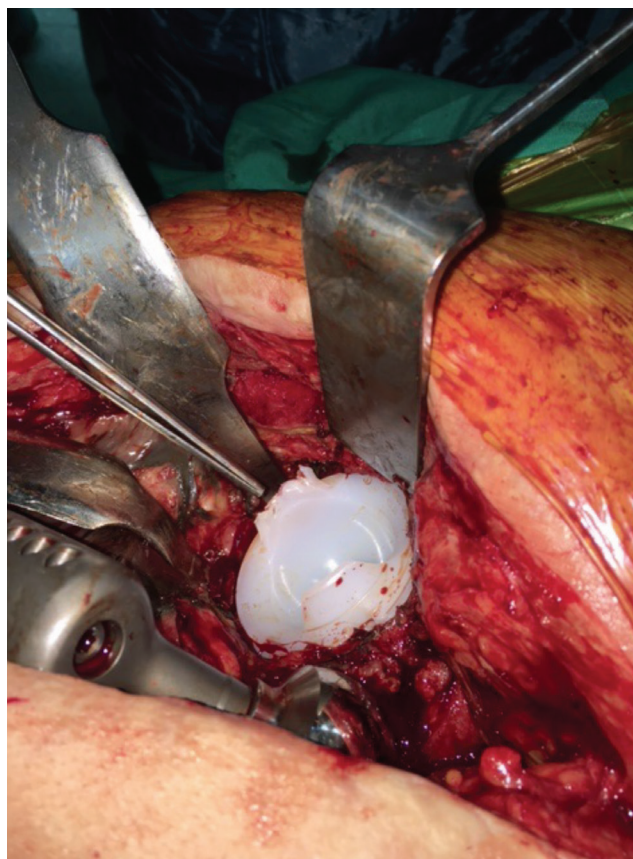


Figure 2. Intraoperative photograph demonstrating malpositioned and disrupted constrained liner



Figure 3. Antero-posterior view of the pelvis showing dislocation of the right hip with intact reinforcement ring

Conclusion

The Trilogy® constrained acetabular liner is a good choice for patients who have high risk of dislocation. Even with constrained acetabular liner, dislocation of the hip is not impossible. When using constrained liners, caution should be exercised against the risk of impingement. Proper assessment of the constrained liner is mandatory. Otherwise, disruption of the liner is not a surprise. Instructions of the manufacturer should be followed. It can also be accepted as a disadvantage of the product that such a small misplacement has such great consequences.

It may be difficult to determine the proper rotation of the polyethylene liner during surgery. Therefore, it would be appropriate to have a wider range of correct polyethylene placement angles. Even if there is adequate stability in the operation, we must inform the patient about the allowed range of motion after the operation.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: D.A., F.G. Concept: D.A. Design: D.A. Data Collection or Processing: F.G. Analysis or Interpretation: F.G. Literature Search: D.A. Writing: F.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. Soong M, Rubash HE, Macaulay W. Dislocation after total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:314
2. Paterno SA, Lachiewicz PF, Delley SS. The influence of patient-related factors and the position of the acetabular component on the rate of dislocation after total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1997;79-A:1202.
3. Su EP, Pellicci PM. The role of constrained liners in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2004;420:122-9.
4. Lachiewicz PL, Delley SS. The use of constrained components in total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10:4.
5. Kaper BP, Bernini PM, et al. Failure of a constrained acetabular prosthesis of a total hip arthroplasty: a report of four cases. *J Bone Joint Surg* 1998;80:561-5.
6. Thoms RJ, Marwin SE. A unique failure mechanism of a constrained total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008;23:293-8.
7. Tufescu TV, Dust W. Failure of a new constrained acetabular insert. *J arthroplasty* 2004;19:238-9.

2019 Hakem Dizini - 2019 Referee Index

Abdullah Karataş
Adnan Kara
Ahmet Çetin
Ahmet Kocakuşak
Akif Erbin
Ali Osman Akdemir
Ali Şeker
Alkan Çubuk
Ayşe Filiz Koşar
Ayşe Özlem Çokar
Banu Dane
Bilgöl Mete
Birgöl Baştan Tüzün
Buğra Celal Sezen
Burak Erden
Bülend Ketenci
Canan Yolcu
Cem Dane
Cemal Hacı
Cemal Kural
Çağatay Karşıdağ
Elif Yorulmaz
Ercan Cetinus
Ercan İnci
Erhan Bayram
Esra Ataoğlu
Ethem Koray Taşçılar
Faruk Özgör
Fatih Yanaral
Fazilet Erözgen
Filiz Pehlivanoğlu
Gamze Çıtlak
Gökçen Orhan
Gönül Şengöz
Gülhan Akbaba
Gülstan Bahat Öztürk
Halil Doğan
Halil Lütfi Canat
Hatice Nilgün Selçuk Duru
Hayrettin Daşkaya
Hüsamettin Yaşar

İtir Şirinoğlu Demiriz
İbrahim Karahan
İbrahim Yıldız
İpek Midi
Kadir Kotil
Kahraman Öztürk
M. Levent Şentürk
Mehmet Serdar Küçükoğlu
Meliha Meriç Koç
Mesut Ayer
Mine Adaş
Murat Uğurlucan
Murat Yayla
Mustafa Duman
Mustafa Velet
Mustafa Yıldırım
Nazan Atalan
Nuri Çağatay Çimşit
Okcan Basat
Osman Yokuş
Oznur Şen
Özgür Söğüt
Özgür Tanrıverdi
Pelin Bağcı
Reşit Murat Açıkalın
Rüştü Türkay
Sami Uzun
Seçil Arıca
Semih Ayta
Serdar Kabataş
Sibel Karşıdağ
Soner Duru
Süleyman Cüneyt Karakuş
Şule Poturoğlu
Tolgar Lütfi Kumral
Uğur Yücetaş
Volkan Dericioğlu
Yıldıray Savaş
Zeki Aydın
Zeynep Karaali

2019 Yazar Dizini - 2019 Author Index

Abdulcabbar Kartal	147	Cem Azılı	392
Abdullah Ülkü	105	Cem Dane	362
Abdülkerim Şalkacı	201	Cem Yıldırım	414
Adnan Hut	9, 319	Cemal Hacı	79
Ahmet Gökhan Sarıtaş	105	Cemal Kaya	240
Ahmet Kamil Ertürk	414	Cemile Pehlivanoğlu	122
Ahmet Kocakuşak	9	Cemile Üzümlü Özdemir	98
Ahmet Öğrenci	162, 204	Cengiz Madenci	69
Alev Yılmaz	122	Cihad Tatar	356
Ali Ayrancı	47	Cihan Bedel	201
Ali Güner	332	Coşkun Görmüş	135
Alkan Çubuk	47	Coşkun Özbiçer	429
Alp Arya	274	Çağdaş Aslan	349
Alp Gürkan	147	Dilek Necioğlu Örken	51
Alper Güven	372	Dilek Rahşan Okyay	114
Alper Özdilek	142	Doğan Atlıhan	445
Anar Gurbanov	429	Duran Can Muslu	414
Arif Burak Çekiç	332	Duygu Demiröz Aslan	85, 180
Arslan Babayiğit	211	Ecder Özenç	207
Aslı Tanrıvermiş Sayıt	32	Ekrem Ferlencez	69, 135, 245, 345
Aslıhan Semiz-Oysu	304	Elif Evrim Ekin	185
Ata Turgut	386	Elif Hilal Vural	108
Aydemir Ölmez	153	Elif Urgan	386
Ayşe Bilgihan	91	Elife Kınılıoğlu	432
Ayşe Gül Ferlencez	85, 180	Emel Ece Özcan Ekşi	37, 63
Ayşe Kuruüzüm Uz	249	Emin Timer	51
Ayşe Melike Kara	377	Emrah Çağlar	26
Aytül Mutlu	195	Emrah Sayıt	32
Bağdagül Aksu	122	Emre Bozkurt	240
Bahar Taşdelen	153	Eray Atalay	421
Bahri Özer	191	Ercan Karaarslan	142
Banu Bayar	108	Erem Bilensoy	249
Başar Cander	290	Eren Demir	207
Behice Kaniye Yılmaz	386, 409, 436	Erkan Orhan	249
Bengü Gülhan Aydın	15, 114	Esengül Uzuner	98
Berna Çalıskan	207	Esin Aldemir	290
Berna Uslu Coşkun	175	Esra Ağırgöl	211
Betül Dünder	255, 366	Esra Şafak Yılmaz	108
Bilal Kavşut	221	Ezgi Çelikboya	328
Birkan İlhan	75	Faruk Özgör	47
Buket Demirci	339	Fatih Günaydın	445
Burak Ertaş	142	Fatih Yanaral	47
Burcu Cebeci	211	Fatma Çilengir Ayhan	339
Burcu Dinçgez Çakmak	255, 366	Fatma Hilal Yılmaz	215
Burçin Yavuz	249	Fatma Kulalı	304
Canan Tülay Işıl	225, 232	Fazilet Erözgen	69, 135
Cansu Benli	98	Ferdi Bolat	191
Celalettin Soyalp	57	Feriha Özer	129
Celalettin Kocatürk	166	Feyza Önder	221

2019 Yazar Dizini - 2019 Author Index

Figen Doran	105	Lütfü Hanoğlu	129
Filiz Abacıgil	339	Mahmut Said Değerli	405
Filiz Pelivanoğlu	279	Mehmet Akif Gorgel	274
Gamze Aslan	349	Mehmet Ali Bozca	274
Gamze ıtlak	9, 69, 135, 245, 345, 405	Mehmet Ali Talma	274
Gamze Küçükosman	15, 114	Mehmet İbrahim Harma	114
Gokhan Büyükkale	211	Mehmet Mesut Sonmez	274, 414
Gonl Akdağ	129	Mehmet Mihmanlı	240
Gonl Őengoz	279	Mehmet Sabri Balık	42
Gozde YeŐil	328	Mehmet Őerif Cansever	328
Gülben Ergen	225	Mehmet ToptaŐ	207
Gülcan Korkmaz	91	Mehmet UluŐahin	332
Günay Ekberli	429	Melek Gürbüz	129
Güven Bektemr	108	Melih Akıncı	392
Hacer Őebnem Türk	225, 232	Merih etinkaya	211, 290
Hacı Mustafa zdemir	274	Mert Tanal	240
Hakan Canbaz	153	Merve YüzbaŐıođlu	249
Hakan Karataş	105	Mesut Yılmaz	204
Hakkı Grsoz	108	Metin Aydın	392
Halil İbrahim Erdoğdu	421	Metin Savun	47
Harun Karabacak	392	Meyha Őahin	279
Harun Uysal	207	Muhittin Emre Altunrende	185, 432
Hasan Ali Durmaz	392	Murat akmak	429
Havva Ceren Ağcakoyunlu	432	Murat Ferhat Ferhatoğlu	147
Hayri Erkol	191	Murat Kalın	267
Hilal Ayoğlu	15, 114	Murat Őakir Ekşi	37, 63
Hda mit Gr	69, 135, 405	Murat Vardar	98
Hüsamettin Yaşar	79	Mustafa BerkeŐođlu	153
Hüseyin Altunhan	215	Mustafa Güneş	1, 262
Hüseyin Erdoğan	225	Mustafa Kemal Günver	362
Hüseyin Tarık Yanık	79	Mustafa Musa Dirlik	153
İbrahim Celalettin Haznedaroğlu	372	Mustafa zbayrak	142
İbrahim TaŐpolat	310	Mustafa ztrk	396
İhsan TaŐçı	296	Mustafa Őit	191
İlhan TaŐdoven	26	Muzaffer Akıncı	9, 336
İlsun zkaya Aka	249	Muzaffer Akkoca	392
İsmail Mert Vural	108	Mürşit Dinçer	9, 336, 405
İsmail Sümer	207	Nazlı Dilay Gültekin	215
Kadriye Kart Yaşar	310	Neslihan Altunkaya	180
Kazım Şenol	147	NeŐet Koksal	267
Kemal Karapınar	166	Nevin Kuloğlu Pazarcı	51
Kerem Taken	262	Nevin Pazarcı	240
Kerim Bora Yılmaz	392	Nihan Parasız Yükselen	51
Kıvılcım Erdoğan	105	Nilay Nur Gençoğlu	114
Kinyas Kartal	285	Nilgün Solmaz	221
KürŐad Nuri Baydili	310	Nuray Kepil	296
Leyla Kılınç	232	Nurcan Güler	319
Lokman ŐimŐek	57	Nurin GlhaŐ	57
		Nureddin Yzkat	57

2019 Yazar Dizini - 2019 Author Index

Nuri Aydın Kama.....	91	Sevim Özdemir	409
Nuriye Emiroğlu Tarakçı.....	215	Sevinç Emre	122
Nurver Akıncı	328	Sevtap Şenoğlu	279
Oğuz Bülent Erol.....	122	Sibel Mumcu Timer	51
Oğuz Çatal	191	Sibel Oba	225, 232
Oğuz Kağan Bakkaloğlu.....	75	Suat Benek	356
Oğuzhan Ekrem Turan	396	Süleyman Demiryas.....	296
Onur Ergün.....	392	Sümeyye Sözdüyar.....	429
Onur Yaman	204	Şehmuz Tekin.....	175
Orhan Ağcaoğlu	285	Şemsi Nur Karabela.....	310
Orkun Koban	204	Şener Balas	392
Osman Akdemir.....	432	Şenol Çomoğlu	267
Osman Görkem Muratoğlu	414	Şevki Gök	441
Ozan Akıncı	296	Şükran Koca	26
Ömer Faruk Özkan.....	267	Taliha Öner	175
Ömer Sarılar	47	Taner Kıvılcım.....	147
Özcan Pişkin	15, 114	Tanju Tütüncü.....	91
Özden Sila Ulus.....	142	Tanyel Zübarioğlu.....	328
Özge Arıcı Düz.....	129	Tayfun Bilgiç.....	325
Özgü Hançerli.....	290	Tayfun Kara	377
Özgül Düzgün	267	Tolga Şentürk.....	441
Özlem Çokar.....	129	Tuba Kalelioğlu	98
Pınar Nercis Koşar.....	386	Tuba Kara	153
Pınar Sayın	232	Tuba Öcalan.....	91
Rafiye Çiftçiler.....	372	Tuba Selçuk Can	409
Rahmi Aslan	262	Tuba Selçuk Can	436
Rahşan Dilek Okyay	15	Tuğba Erener Ercan.....	211
Ramazan Kozan.....	26	Ufuk Ateş	429
Recep Çağlar	153	Ufuk Çağlar	47
Recep Eryılmaz.....	262	Ufuk Oğuz İdiz	240
Reşit Murat Açıkalın.....	79	Uğur Topal.....	105
Sadık Etka Bayramoğlu	20	Utku Murat Kalafat.....	290
Sait Coşkun Özcan.....	221	Ülkü Ayşe Türker.....	255, 366
Salih Aksu.....	372	Ümit Dilber Mutlu Demirel.....	122
Samet Çağrı Coşkun.....	79	Ümit Gültekin	215
Sedat Dalbayrak.....	204	Ümit Gür	9
Selçuk Gökmen.....	441	Üstün Sezer	114
Selim Tamam	392	Yahya Özel.....	304
Sema Yüksekdağ	267	Yaşar Bükte	304
Semra Yanık.....	267	Yıldıray Savaş.....	98, 436
Senem Şaş	102	Yusuf Günay	26, 91
Serap Altungayular.....	310	Zafer Cebeci	20
Sercan Yüksel	69, 135, 245, 345	Zafer Gezinadam	79
Serdar Türkyılmaz	332	Zehra Keklikkırın	336
Serhat Tokgöz.....	392	Zehra Tunçbilek.....	221
Serkan Doğan.....	290	Zeki Aydın.....	1
Serkan Tayar	332	Zeynep Nagehan Yürük	122
Sevde Nur Emir.....	304	Zeynep Yıldız Yıldırım.....	175
Sevilay Yavuz Doğu.....	362		

2019 Konu Dizini - 2019 Subject Index

Acil servis başvuru/ <i>Emergency department referral</i>	290	Çıkık/ <i>Dislocation</i>	445
Adenoid hipertrofisi/ <i>Adenoid hypertrophy</i>	175	Çocuk acil bölümü/ <i>Pediatric emergency department</i>	290
Adölesan/ <i>Adolescent</i>	37	Çocuk hasta/ <i>Pediatric patient</i>	225
Ağrısız doğum/ <i>Painless delivery</i>	180	Çocuk/ <i>Children</i>	123
Akciğer grafisi/ <i>Chest radiograph</i>	37	Çocukluk çağı/ <i>Childhood</i>	290
Akciğer kanseri/ <i>Lung cancer</i>	166	Çok ileri anne yaşı/ <i>Extremely advanced maternal age</i>	366
Akılcı ilaç kullanımı/ <i>Rational drug use</i>	339	D vitamini eksikliği/ <i>Vitamin D insufficiency</i>	245
Aksilla/ <i>Axillar</i>	356	Dansite/ <i>Density</i>	185
Akut apandisit/ <i>Acute appendicitis</i>	26, 135, 405	Depresyon/ <i>Depression</i>	377
Alkalen fosfataz/ <i>Alkaline phosphatase</i>	296	Dergi/ <i>Journal</i>	63
Alvarado skoru/ <i>Alvarado score</i>	135	Deri flebi/ <i>Skin flap</i>	249
Ameliyathane dışı anestezi/ <i>Anesthesia outside the operating room</i>	57	Dev hücre glioblastom/ <i>Giant cell glioblastoma</i>	432
Anevrizma/ <i>Aneurysm</i>	201	Diabetes mellitus/ <i>Diabetes mellitus</i>	377
Anket/ <i>Survey</i>	180	Diferansiye tiroid kanseri/ <i>Differentiated thyroid cancer</i>	69
Anksiyete/ <i>Anxiety</i>	114	Dirsek/ <i>Elbow</i>	42
Anti-TB duyarlılık/ <i>Anti-tuberculous susceptibility</i>	279	Disk dejenerasyonu/ <i>Disc degeneration</i>	102
Antiepileptik ilaçlar/ <i>Antiepileptic drugs</i>	195	Dominant el cerrahisi/ <i>Dominant hand surgery</i>	221
Antik/ <i>Ancient</i>	98	Dominant olmayan el cerrahisi/ <i>Non-dominant hand surgery</i>	221
Antikoagülan/ <i>Anticoagulant</i>	285	Doppler/ <i>Doppler</i>	386
Apati/ <i>Apathy</i>	130	Doughnut belirtisi/ <i>Doughnut sign</i>	429
Apne/ <i>Apnea</i>	79	Dural yırtık/ <i>Dural tear</i>	162
Artrografi/ <i>Arthrography</i>	274	Eczacı/ <i>Pharmacy</i>	339
Artroskopi/ <i>Arthroscopy</i>	274	Eczane personeli/ <i>Pharmacy workers</i>	339
Asetil salisilik asit/ <i>Acetylsalicylic acid</i>	285, 396	Eğitim/ <i>Training</i>	339
Asimetrik dimetilarji/ <i>Asymmetric dimethylarginine</i>	123	Elektroensefalografi/ <i>Electroencephalography</i>	51
Ateroskleroz/ <i>Atherosclerosis</i>	123	Elektronik kayıt/ <i>Electronic record</i>	310
Bağışıklığı baskılama/ <i>Immunosuppression</i>	1	EMG/ <i>EMG</i>	240
Bariatrik cerrahi/ <i>Bariatric surgery</i>	207, 304	End-tidal sevofluran/ <i>End-tidal sevoflurane</i>	114
Basit nefrektomi/ <i>Simple nephrectomy</i>	262	EndCO ₂ / <i>EndCO₂</i>	232
Bilateral eksplorasyon/ <i>Bilateral exploration</i>	345	Enflamasyon/ <i>Inflammation</i>	349
Bilateral total tiroidektomi/ <i>Bilateral total thyroidectomy</i> ..	245	Epifiz/ <i>Epiphysis</i>	42
Bildiri özeti/ <i>Abstract</i>	63	Epilepsi/ <i>Epilepsy</i>	195
Bilgisayarlı tomografi/ <i>Computed tomography</i>	142, 185	Erkek meme kanseri/ <i>Male breast cancer</i>	336
Bilimsel makale/ <i>Scientific paper</i>	63	Ezotropya/ <i>Esotropia</i>	20
Binokülarite/ <i>Binocularity</i>	20	Fakoemülsifikasyon/ <i>Phacoemulsification</i>	221
Birincil koruma/ <i>Primary prevention</i>	396	Fanconi-Bickel sendromu/ <i>Fanconi-Bickel syndrome</i>	328
Bispektral indeks/ <i>Bispectral index</i>	114	Farkındalık/ <i>Awareness</i>	114
Biyopsi/ <i>Biopsy</i>	47	Faset eklem oryantasyonu/ <i>Facet orientation</i>	409
Biyoteknolojik ilaçlar/ <i>Biopharmaceutical medicines</i>	108	Faset eklem tropizmi/ <i>Facet tropism</i>	409
Boyun çevresi/tiromental mesafe/ <i>Neck circumference/ thyromental distance</i>	15	Femorotibial açı/ <i>Femorotibial angle</i>	32
Böbrek nakli/ <i>Kidney transplantation</i>	1	Fentanil/ <i>Fentanyl</i>	57
C-reaktif protein/ <i>C-reactive protein</i>	421	Ferritin/ <i>Ferritin</i>	372
Cafe-au-lait lekesi/ <i>Cafe-au-lait spots</i>	441	Floroskopi/ <i>Fluoroscopy</i>	9
Cerrahi/ <i>Surgery</i>	405	Gastrektomi/ <i>Gastrectomy</i>	153
Cinsiyet/ <i>Gender</i>	421	Gebelik/ <i>Pregnancy</i>	1
		Glioblastoma multiforme/ <i>Glioblastoma multiforme</i>	432

2019 Konu Dizini - 2019 Subject Index

Gliosarkom/ <i>Gliosarcoma</i>	432	Karotis intima media kalınlığı/ <i>Carotid intima-media thickness</i>	123
Glukozüri/ <i>Glycosuria</i>	328	Ketamin/ <i>Ketamine</i>	57
Göğüs cerrahisi/ <i>Thoracic surgery</i>	166	Kırık/ <i>Fracture</i>	102
Hasta pozisyonu/ <i>Patient position</i>	85	Kısıtlayıcı/ <i>Constrained</i>	445
Hayat kalitesi/ <i>Quality of life</i>	79	Kitle/ <i>Mass</i>	105
Hematom/ <i>Hematoma</i>	285, 441	Kolelitiaziz/ <i>Cholelithiasis</i>	91, 296
Hemodiyaliz yeterliliği/ <i>Adequacy of hemodialysis</i>	421	Kolesterol/ <i>Cholesterol</i>	91
Hemodiyaliz/ <i>Hemodialysis</i>	421	Kolonoskopi/ <i>Colonoscopy</i>	57
Herni/ <i>Herni</i>	332	Kolposkopik biyopsi/ <i>Colposcopic biopsy</i>	362
Heterotaksi/ <i>Heterotaxy</i>	436	Komplikasyon/ <i>Complications</i>	9, 262
Hibrid konjenital akciğer malformasyonu/ <i>Hybrid congenital lung malformation</i>	211	Komplike apandisit/ <i>Complicated appendicitis</i>	26
Hiperaktif adenom/ <i>Hyperactive adenoma</i>	319	Kongre/ <i>Congress</i>	63
Hiperglisemi/ <i>Hyperglycemia</i>	328	Konjenital kistik adenoid malformasyon/ <i>Congenital cystic adenomatoid malformation</i>	211
Hiperkalsemi/ <i>Hypercalcemia</i>	345	Kutanöz sessiz periyot/ <i>Cutaneous silent period</i>	240
Hipertermik intraperitoneal kemoterapi/ <i>Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy</i>	268	Laparoskopik kolesistektomi/ <i>Laparoscopic cholecystectomy</i>	296
Hipertiroidizm/ <i>Hyperthyroidism</i>	91, 319	Lenf nodları/ <i>Lymph nodes</i>	153, 356
Hipoalbuminemi/ <i>Hypoalbuminemia</i>	421	Lenfanjiyoma/ <i>Lymphangioma</i>	105
Hipokalsemi/ <i>Hypocalcemia</i>	51, 245	Lenfovasküler invazyon/ <i>Lymphovascular invasion</i>	296
Hipoparatiroidi/ <i>Hypoparathyroidism</i>	245	Limbus vertebra/ <i>Limbus vertebra</i>	102
Hipotansiyon/ <i>Hypotension</i>	85	Lisch nodülü/ <i>Lisch nodüle</i>	441
Histopatoloji/ <i>Histopathology</i>	405	<i>M. tuberculosis</i> kompleksi/ <i>M. tuberculosis complex</i>	279
Howship-Romberg bulgusu/ <i>Howship-Romberg sign</i>	332	Malignite/ <i>Malignancy</i>	147
IPI/ <i>IPI</i>	232	Mandibular uzunluk/ <i>Mandibular length</i>	15
İleri anne yaşı/ <i>Advanced maternal age</i>	366	Manyetik rezonans görüntüleme/ <i>Magnetic resonance imaging</i>	32, 304
İnfanil ezotropya/ <i>Infantile esotropia</i>	20	Maske ventilasyonu/ <i>Mask ventilation</i>	15
İnfluenza/ <i>Influenza</i>	75	Mastalji/ <i>Mastalgia</i>	240
İnsidental/ <i>Incidental</i>	191	Mekanik barsak obstrüksiyonu/ <i>Mechanic intestinal obstruction</i>	332
İnterosseöz herniasyon/ <i>Interosseous herniation</i>	102	Meme/ <i>Breast</i>	356
İntihar/ <i>Suicide</i>	204	Menisküs yaralanması/ <i>Meniscal injury</i>	32
İntraabdominal/ <i>Intraabdominal</i>	325	MGIT/ <i>MGIT</i>	279
İnvaziv duktal karsinom/ <i>Invasive ductal carcinoma</i>	336	Mide kanseri/ <i>Gastric cancer</i>	268
İskemi/ <i>Ischemia</i>	332	Mikro stream/ <i>Micro stream</i>	232
İzole gestasyonel proteinüri/ <i>Isolated gestational proteinuria</i>	256	Mikro-doz/ <i>Microdose</i>	142
İzole önkol/ <i>Isolated forearm</i>	114	Morbidite/ <i>Morbidity</i>	166, 215
Kafaya çivi çakma/ <i>Hammering nail to head</i>	204	Mortalite/ <i>Mortality</i>	215, 290
Kalça/ <i>Hip</i>	445	Motor semptomlar/ <i>Motor symptoms</i>	130
Kan merkezi/ <i>Blood center</i>	310	MRG/ <i>MRI</i>	414
Kanama/ <i>Bleeding</i>	285	Nefrotik sendrom/ <i>Nephrotic syndrome</i>	123
Kanser/ <i>Cancer</i>	319, 356	Nekroz/ <i>Necrosis</i>	249
Kapnografi/ <i>Capnography</i>	232	Neonatal pnömotoraks/ <i>Neonatal pneumothorax</i>	215
Kardiyotorasik oran/ <i>Cardiothoracic ratio</i>	215	Non-motor semptomlar/ <i>Non-motor symptoms</i>	130
Karın ağrısı/ <i>Abdominal pain</i>	392	Normal doğum/ <i>Normal delivery</i>	180
Karotid arter/ <i>Carotid artery</i>	386		

2019 Konu Dizini - 2019 Subject Index

Nöbet/ <i>Seizure</i>	51	Recruitment/ <i>Recruitment</i>	207
Nöroendokrin karsinom/ <i>Neuroendocrine carcinoma</i>	296	Remifentanil/ <i>Remifentanyl</i>	57
Nörofibrom/ <i>Neurofibroma</i>	441	Retroperitoneal/ <i>Retroperitoneal</i>	98
Nörofibromatozis/ <i>Neurofibromatosis</i>	441	Risk faktörleri/ <i>Risk factors</i>	256
Obezite/ <i>Obesity</i>	15, 207, 304	Rotator manşet yırtıkları/ <i>Rotator cuff tear</i>	274, 414
Obturator/ <i>Obturator</i>	332	Rüptür/ <i>Rupture</i>	201
Odaklanmış paratiroidektomi/ <i>Focused parathyroidectomy</i>	345	Safra kesesi kanseri/ <i>Gallbladder cancer</i>	147, 191
Omuz artroskopisi/ <i>Shoulder arthroscopy</i>	414	Safra kesesi taşı/ <i>Gallstone</i>	91, 147, 191
Omuz/ <i>Shoulder</i>	274	Sağ kalp fonksiyonları/ <i>Right cardiac function</i>	175
Optokinetik nistagmus/ <i>Optokinetic nystagmus</i>	20	Sağkalım/ <i>Survival</i>	153
Ossifikasyon merkezi/ <i>Ossification center</i>	42	Sağlık politikası/ <i>Policy interventions</i>	108
Osteoporotik kompresyon kırığı/ <i>Osteoporotic compression fracture</i>	185	Santral venöz port/ <i>Central venous access devices</i>	9
Osteoporoz/ <i>Osteoporosis</i>	185	Schwannoma/ <i>Schwannoma</i>	98
Ölümcül olmayan kanama/ <i>Non-fatal bleeding</i>	396	SCL2A2 geni/ <i>SCL2A2 gene</i>	328
PaCO ₂ / <i>PaCO₂</i>	232	Sedoanaljezi/ <i>Sedoanalgesia</i>	57
Pankreas/ <i>Pancreas</i>	105	Senkron tümör/ <i>Synchronous tumor</i>	336
Pankreatik lipomatozis/ <i>Pancreatic lipomatosis</i>	304	Sertleşme bozukluğu/ <i>Erectile dysfunction</i>	47
Paranasal sinüs/ <i>Paranasal sinüs</i>	142	Servikal neoplazi/ <i>Cervical neoplasia</i>	362
Parkinson hastalığı/ <i>Parkinson's disease</i>	130	Servikal smear/ <i>Cervical smear</i>	362
Pektoralis majör/ <i>Pectoralis majör</i>	240	Sezeryan/ <i>Cesarean section</i>	114, 325
Perinatal sonuçlar/ <i>Perinatal outcomes</i>	366	Sıvı ısıtma/ <i>Fluid warming</i>	225
Perioperatif hipotermi/ <i>Perioperative hypothermia</i>	225	Sigara içme/ <i>Cigarette smoking</i>	372
Peritoneal karsinomatozis/ <i>Peritoneal carcinomatosis</i>	268	Sitoredüktif cerrahi/ <i>Cytoreductive surgery</i>	268
Pik nazal inspiratuvar akım/ <i>Peak nasal inspiratory flow</i>	175	Situs ambiguus/ <i>Situs ambiguus</i>	436
Pikardiyal adipoz doku/ <i>Epicardial adipose tissue</i>	349	Skolyoz/ <i>Scoliosis</i>	37
Plak/ <i>Plaque</i>	386	Spinal anestezi/ <i>Spinal anesthesia</i>	85
Pnömonokok/ <i>Pneumococcal</i>	75	Spinal cerrahi/ <i>Spinal surgery</i>	162
Pnömocefali/ <i>Pneumocephalus</i>	162	Splenektomi/ <i>Splenectomy</i>	392
Polikistik over sendromu/ <i>Polycystic ovary syndrome</i>	349	Splenik apse/ <i>Splenic abscess</i>	392
Polispleni/ <i>Polysplenia</i>	436	Splenik arter/ <i>Splenic artery</i>	201
Postoperatif komplikasyon tedavisi/ <i>Postoperative complication treatment</i>	166	Splenik enfarkt/ <i>Splenic Infarct</i>	392
Preeklampsi/ <i>Preeclampsia</i>	256	Splenozis/ <i>Splenois</i>	325
Prevalans/ <i>Prevalence</i>	37	Stenoz/ <i>Stenosis</i>	386
Primer hiperparatiroidi/ <i>Primary hyperparathyroidism</i>	345	Şizofreni/ <i>Schizophrenia</i>	204
Prognoz/ <i>Prognosis</i>	153	Tam kan sayımı/ <i>Complete blood count</i>	26, 372
Prostat kanseri/ <i>Prostate cancer</i>	47	Tamamlayıcı tiroidektomi/ <i>Completion thyroidectomy</i>	69
Prostat/ <i>Prostate</i>	47	Tarama/ <i>Screening</i>	37
Protez/ <i>Prothesis</i>	445	Tedavi uyumu/ <i>Medication adherence</i>	377
Pulmoner sekestrasyon/ <i>Pulmonary sequestration</i>	211	Tiroidektomi/ <i>Thyroidectomy</i>	285
<i>Quercus coccifera L./Quercus coccifera L.</i>	249	Tiroit hormonları/ <i>Thyroid hormones</i>	195
Radikal nefrektomi/ <i>Radical nephrectomy</i>	262	Tiroit/ <i>Thyroid</i>	319
Radyasyon/ <i>Radiation</i>	142	Tirotoksikoz/ <i>Thyrotoxicosis</i>	91
Radyografi/ <i>Radiographs</i>	32	Total tiroidektomi/ <i>Total thyroidectomy</i>	69
Rastlantısal safra kesesi karsinomu/ <i>Incidental gallbladder carcinoma</i>	296	Transformasyon/ <i>Transformation</i>	432
		Transfüzyon güvenliği/ <i>Transfusion safety</i>	310
		Transfüzyon hemşiresi/ <i>Transfusion nurse</i>	310
		Transfüzyon/ <i>Transfusion</i>	310

2019 Konu Dizini - 2019 Subject Index

Travma/ <i>Trauma</i>	441	Yaşam kalitesi/ <i>Quality of life</i>	377
Türkiye’de ilaç pazarı/ <i>Pharmaceutical market in Turkey</i> ...	108	Yaşlılık/ <i>Older adults</i>	75
Türkiye/ <i>Turkey</i>	279	Yaygın/ <i>Wide spread</i>	325
Ultrasonografi/ <i>Ultrasonography</i>	135	Yayın/ <i>Publication</i>	63
Uyku/ <i>Sleep</i>	79	Yenidoğan/ <i>Newborn</i>	211
Üretral prolapsus/ <i>Urethral prolapse</i>	429	Yüksek akım oksijen tedavisi/ <i>High flow oxygen therapy</i> ..	207
Vajinal kanama/ <i>Vaginal bleeding</i>	429	Yüksek miktarda satış ilaçları/ <i>Medicines with high sales</i> ..	108
Yaş/ <i>Age</i>	409	Zorlamalı hava ısıtma/ <i>Forced-air warming</i>	225